

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)_†

Examen documentaire sur les vaccins antigrippaux
quadrivalents

PROTÉGER LES CANADIENS CONTRE LES MALADIES



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

Canada

**PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS,
À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.**

— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:
Literature Review on Quadrivalent Influenza Vaccines

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

Date de publication : Juillet 2014

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca.

Cat. : HP40-117/2014F-PDF
ISBN : 978-0-660-224115-2
Pub. : 140119

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ci-après appelée l'Agence) des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence régissant les conflits d'intérêts, notamment déclaré chaque année les conflits d'intérêts possibles.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire	7
I. Introduction	8
I.1. Épidémiologie de la grippe : l'accent sur l'épidémiologie du virus grippal B	8
I.1.1 Épidémiologie du virus grippal B	9
I.2 Efficacité du vaccin	11
I.2.1 Le fardeau du virus grippal B pour le système de soins de santé	12
I.2.2. Mortalité associée à la grippe	14
II. Méthodes d'examen de la documentation	14
II.1 Stratégie de recherche	14
II.2 Évaluation préalable de l'admissibilité	14
II.2.1 Évaluation de la qualité des études	15
II.2.2 Extraction des données	15
III. Résultats	16
III.1 Efficacité potentielle et réelle	16
III.2 Immunogénicité	16
III.3 Immunogénicité des vaccins antigrippaux inactivés	17
III.3.1 Adultes de moins de 61 ans	18
III.3.2 Adultes de 61 ans et plus	18
III.3.3 Adultes de 18 ans et plus	19
III.4 Innocuité des VAI chez les adultes	19

III.5 VAI chez les enfants.....	20
III.6 Innocuité des VAI chez les enfants.....	21
III.7 Conclusions pour les vaccins antigrippaux inactivés	21
III.8 Immunogénicité des vaccins antigrippaux vivants atténués.....	21
III.9 Innocuité des VVAI.....	22
III.10 Conclusions pour les vaccins antigrippaux vivants atténués.....	23
IV. Administration concomitante d'autres vaccins.....	23
V. Lacunes en matière de données probantes	23
VI. Analyse/Sommaire.....	23
VII. Références	25
ANNEXE A : Termes de recherche	30
ANNEXE B : Stratégie de recherche	31
ANNEXE C : Organigramme d'attrition.....	32
ANNEXE D : Définition pour les tableaux relatifs à l'efficacité, à l'immunogénicité et à l'innocuité.....	33
VIII. Liste des abréviations	34
Critères sérologiques pour l'évaluation des vaccins antigrippaux.....	36
ANNEXE E : Résumé des données probantes liées à l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux quadrivalents.....	38
ANNEXE F : Résumé des données probantes liées à l'immunogénicité des vaccins antigrippaux quadrivalents	39
ANNEXE G : Résumé des données probantes liées à l'innocuité des vaccins antigrippaux quadrivalents	52
IX. Remerciements	61

SOMMAIRE

Les vaccins antigrippaux trivalents actuellement utilisés au Canada comprennent deux souches de la grippe A et une souche de la grippe de type B. Les vaccins antigrippaux quadrivalents comprennent une seconde souche de la grippe B, d'une autre lignée que la première souche. L'inclusion de cette seconde lignée de la grippe B a pour objet de répondre à la cocirculation des deux lignées et(ou) à la prédiction incorrecte de la lignée qui circulera au cours d'une saison donnée. La grippe B était responsable de 17 % des cas de grippe confirmés en laboratoire au Canada au cours des 12 dernières saisons, et la grippe A a été responsable des 83 % de cas restants. On estime qu'environ 15 % à 25 % des hospitalisations et des décès sont attribuables à la grippe B, et ces taux varient grandement d'une saison à l'autre. En général, les enfants ont présenté des taux plus élevés d'hospitalisation et de décès que les adultes en raison de l'infection à la grippe B.

À ce jour, une seule étude a mesuré l'efficacité potentielle des vaccins antigrippaux quadrivalents. Dans cette étude, l'efficacité a été estimée à 59 % chez les enfants de 3 à 7 ans, en comparaison avec les enfants ayant reçu un vaccin contre l'hépatite A et un vaccin inactivé quadrivalent. Par ailleurs, il n'a pas été possible de trouver d'études portant sur l'efficacité potentielle ou réelle des vaccins comparant de front les formulations trivalentes et quadrivalentes, soit pour les formulations inactivées, soit pour les formulations vivantes atténuées. En ce qui a trait à l'immunogénicité, toutes les études examinées portant sur des analyses de non-infériorité ont signalé que les vaccins quadrivalents inactivés (n=6) et vivants atténués (n=3) étaient non inférieurs à leurs équivalents trivalents, et ce, pour toutes les souches. En comparaison avec les vaccins trivalents inactivés, les vaccins quadrivalents fournissaient une meilleure séroprotection contre la souche B non incluse dans le vaccin trivalent, chez les adultes et les enfants. En outre, les niveaux de séroprotection contre les trois souches grippales communes étaient similaires à ceux des formulations trivalentes. Les vaccins vivants atténués présentaient des résultats similaires et une protection supérieure contre la souche B absente pour les sujets recevant un vaccin quadrivalent, sans diminution de la séroréaction constatée avec l'ajout d'une quatrième souche grippale.

Il n'y a aucune différence dans le taux de réaction ou d'occurrence d'effets indésirables graves chez les enfants ou les adultes recevant un vaccin quadrivalent, comparativement au vaccin trivalent contre la grippe. L'effet secondaire le plus souvent signalé dans le cas des vaccins inactivés contre la grippe était de la douleur au site d'injection, la myalgie, de la fatigue et des maux de tête. Des taux plus élevés de douleur après l'injection ont été signalés par les adultes recevant le VQAI, comparativement au VTAI, dans deux des quatre études où une comparaison des taux a été effectuée. Des taux accrus d'arthralgie ont été signalés par des adultes recevant le VQAI avec un adjuvant, comparativement à ceux recevant un VTAI avec un adjuvant. Chez les enfants, 2,3 pour 10 000 ont subi des convulsions fébriles (crises) après la vaccination. Les effets secondaires attribués à l'administration de vaccins antigrippaux vivants atténués comprenaient de l'écoulement nasal, des maux de tête, des maux de gorge et de la fatigue. Peu d'effets événements indésirables graves ont été signalés après l'administration de VVAI quadrivalents ou trivalents chez les adultes ou les enfants.

I. INTRODUCTION

Les vaccins trivalents contre la grippe saisonnière protègent contre trois différentes souches de virus grippaux : deux souches du virus A (H1N1 et H3N2) et une souche du virus B ⁽¹⁻⁵⁾. Toutefois, les virus de la grippe B ont évolué vers deux lignées génétiquement distinctes et les virus de ces deux lignées ont cocirculé et contribué de façon variable à l'épidémiologie de la grippe depuis les années 1980 ^(1-3, 6). Les prédictions quant à la lignée dominante demeurent imparfaites, et, à certaines saisons, la lignée choisie pour le vaccin a différé de la lignée prédominante en circulation, ce qui a compromis la protection contre le virus grippal B ^(1, 6, 7). Par conséquent, les vaccins antigrippaux quadrivalents, qui contiennent quatre souches de virus de la grippe [à savoir les deux mêmes souches de la grippe A qui se trouvent dans la formulation trivalente, similaires à A(H1N1) et A(H3N2), et deux souches du virus grippal B, dont une de chaque lignée (virus B/Yamagata/16/1988 et virus B/Victoria/2/1987)], peuvent offrir une protection plus étendue, présentant les deux lignées du virus B dans la formulation de chaque saison ^(8, 9).

Cet examen systématique de la documentation a été mené afin de fournir des données probantes permettant d'éclairer les recommandations sur l'immunisation à l'aide de vaccins quadrivalents contre l'infection grippale, dont l'utilisation n'est pas encore autorisée au Canada. La nomenclature utilisée dans le présent examen a été puisée des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ⁽¹⁰⁾. Les vaccins antigrippaux inactivés sont désignés par le sigle VAI et les vaccins antigrippaux vivants atténués, par le sigle VVAI. Parmi les vaccins antigrippaux inactivés (VAI), on compte la forme trivalente et la forme quadrivalente, à savoir, respectivement, le « vaccin trivalent inactivé (VTI) » et le « vaccin quadrivalent inactivé (VQI) ». Parmi les vaccins antigrippaux vivants atténués, on compte également la forme trivalente et la forme quadrivalente, c'est-à-dire, respectivement, le « vaccin trivalent vivant atténué (VVAI trivalent) » et le « vaccin quadrivalent vivant atténué (VVAI quadrivalent) ».

I.1. Épidémiologie de la grippe : l'accent sur l'épidémiologie du virus grippal B

L'infection grippale humaine est une maladie contagieuse des voies respiratoires supérieures causée par des virus de la grippe saisonnière en circulation ^(11, 12). Il existe deux types de virus grippaux infectant les humains et présentant un potentiel d'épidémie : les virus grippaux A et B ^(12, 13). Les souches du virus grippal A infectent les humains ainsi qu'une myriade d'autres mammifères, et sont donc susceptibles de causer des modifications considérables du profil antigénique, puisque les segments génétiques subissent un réassortiment d'une espèce à l'autre ⁽¹⁾. Toute modification majeure rend les humains sensibles à la nouvelle souche, ce qui peut donner lieu à des épidémies et à des pandémies. Les virus de la grippe A sont également sensibles à la dérive antigénique continue causée par l'accumulation de modifications génétiques mineures de la protéine virale, ce qui les rend moins reconnaissables par le système immunitaire. Parmi les souches des virus de la grippe A, trois sous-types d'hémagglutinine (H1, H2 et H3) et deux sous-types de neuraminidase (N1 et N2) sont reconnus comme ayant causé des maladies saisonnières ^(1, 12). Par contre, les souches du virus grippal B infectent principalement les humains et sont uniquement susceptibles à la dérive antigénique. Les virus grippaux B ont évolué vers deux lignées antigéniquement distinctes. La lignée analogue au virus B/Yamagata/16/1988 a été prédominante jusqu'à ce que la lignée analogue au virus B/Victoria/2/1987 émerge dans les années 1980. La lignée B/Victoria a ensuite été prédominante pendant une décennie, jusqu'à ce que la lignée Yamagata émerge de

nouveau et demeure prédominante jusqu'au début des années 2000. Depuis, les deux lignées ont cocirculé et donné lieu à des taux d'infection variant grandement d'une lignée à l'autre, à chaque saison ^(1, 14, 15). En raison de ces dérives (virus de la grippe A et B) et des modifications occasionnelles (virus de la grippe A), les souches sont réévaluées tous les ans par l'Organisation mondiale de la Santé et les vaccins offerts au Canada sont reformulés, au besoin, pour correspondre aux souches dont la circulation est prévue au cours de la saison grippale suivante dans l'hémisphère Nord.

1.1.1 Épidémiologie du virus grippal B

Selon les données de surveillance canadienne de 2001-2002 à 2012-2013 (voir le [Tableau 1](#)), les souches de la grippe A représentent 83 % des cas de grippe confirmés en laboratoire, alors que les souches de la grippe B, 17 %. Toutefois, ces taux varient en fonction de la saison, le virus grippal B représentant moins de 1 % des résultats confirmés par épreuves de laboratoire en 2009-2010 et jusqu'à 50,6 % en 2011-2012 ⁽¹⁸⁾. Au vu de ces estimations, une surveillance active du portage du virus de la grippe dans les communautés hutériennes a été menée au Canada de janvier 2008 à décembre 2009, et une proportion de 18 % de virus grippal B a été détectée dans les tests positifs pour la grippe ⁽¹⁹⁾.

À l'échelle mondiale, l'activité saisonnière de la grippe présente des tendances similaires à celles que l'on observe au Canada. Les données de surveillance de 1976-1977 à 1998-1999 aux États-Unis montrent que la cause principale d'épidémies saisonnières était la grippe de type A, les souches de la grippe de type B étant détectées dans environ 25 % des épreuves de laboratoire pour la grippe [médiane, 15 %, fourchette de 0,1 à 85,9 %] ^(1, 20). Depuis 1999-2000, entre 0,4 % (2009-2010) et 43,6 % (2002-2003) de toutes les infections de grippe confirmées en laboratoire signalées aux CDC sont attribuables aux souches de la grippe de type B ⁽²¹⁾. De façon similaire, en Europe, entre 1 % et 59,8 % (2001-2002 à 2010-2011) des cas de grippe confirmés en laboratoire étaient de type B ⁽¹⁵⁾, alors qu'en Australie, ceux-ci étaient responsables de 0,8 % à 63,3 % des tests positifs pour la grippe entre 2002 et 2011 ⁽¹⁴⁾.

L'incidence de la grippe selon l'âge associée de façon spécifique aux souches du virus grippal B était aussi grandement variable d'une saison à l'autre que l'incidence de la grippe comme telle. Dans le cadre d'une étude prospective menée chez des enfants finlandais âgés de 9 mois à 3 ans, 5,2 % des enfants ont reçu un diagnostic d'infection au virus grippal B, au cours de la saison de la grippe 2007-2008, à l'époque où la lignée B dans le vaccin ne correspondait pas à la souche en circulation du virus B ⁽²²⁾. Dans le cadre d'une seconde étude prospective menée en 2000-2001 et 2001-2002 chez des Finlandais, 16 % des enfants âgés de moins de 13 ans ayant reçu un diagnostic positif de virus de la grippe ont présenté une infection à la souche de la grippe de type B ⁽²³⁾. Selon une étude de cohorte prospective réalisée auprès de ménages comptant au moins deux enfants âgés de moins de 18 ans, 3,1 % de tous les participants ont été atteints du virus de la grippe de type B au cours de la saison de la grippe 2010-2011, dans le Michigan, aux États-Unis ⁽²⁴⁾, une saison au cours de laquelle les lignées du virus B dans le vaccin correspondaient à la souche en circulation. Dans un essai d'efficacité des vaccins effectué dans le Michigan, au cours de la saison 2007-2008, seulement 0,06 % des adultes ont été infectés par le virus de type B au cours d'une année de non-concordance entre la souche du vaccin et la lignée B en circulation ⁽²⁵⁾. Les auteurs d'une étude de trois ans menée à Taiwan, de 1997 à 1999, ont signalé que 3,2 % (fourchette de 0,4-6,7 % par an) des enfants âgés de moins de 12 ans ayant fait l'objet de tests dans des cliniques externes ont présenté des résultats positifs pour le virus de la grippe B ⁽²⁶⁾.

La caractérisation des virus grippaux en circulation au Canada au cours des saisons de 2001-2002 à 2012-2013 menée par le Laboratoire national de microbiologie (LNM) indique que la lignée B/Victoria représentait environ 52 % des infections à la souche de la grippe de type B, se situant entre 2,6 % en 2007-2008 à plus de 95 % en 2001-2002, 2002-2003, 2008-2009 et 2010-2011. À titre de comparaison, environ 55 % des souches de type A caractérisées au cours de la même période étaient celles du virus H3N2, allant d'environ 1 % en 2009-2010 à plus de 95 % en 2003-2004 et 2004-2005. De la même façon, aux États-Unis, de 2007-2008 à 2012-2013, la lignée B/Victoria a représenté tout juste plus de la moitié des infections à la souche de la grippe de type B, allant de 2 % à 94 % par an. En Europe, la lignée Victoria représentait de 1 % à 94 % des cas de grippe de type B de 2001-2002 à 2010-2011 ⁽¹⁵⁾, alors qu'en Australie, ceux-ci étaient responsables de 17 % à 96 % des souches du virus B caractérisées entre 2002 et 2011 ⁽¹⁴⁾. Sur plus de 12 années de surveillance du virus de la grippe de type B au Brésil, la lignée B/Victoria a prédominé au cours de 5,5 années : 2003, 2004, 2007, 2010, 2011 et début 2012 ⁽²⁷⁾.

Tableau 1. Souches du virus grippal B au Canada, 2001-2002 à 2012-2013

Saison grippale	Souches B, pourcentage de tous les tests pour la grippe ¹	B/Victoria, pourcentage de toutes les souches B caractérisées ²	B/Yamagata, pourcentage de toutes les souches B caractérisées ²	Lignée B dans les vaccins antigrippaux ³	Pourcentage d'hospitalisations chez les enfants, attribuables aux souches B	Pourcentage d'hospitalisations chez les adultes, attribuables aux souches B
2001-02	12,9	96,7	3,3	Yamagata*		
2002-03	40,2	98,4	1,6	Victoria	s.o.	
2003-04	1,4	17,5	82,5	Victoria*	1,0	
2004-05	16,6	20,6	79,5	Yamagata	30,7	
2005-06	39,4	98,5	1,5	Yamagata*	38,1	
2006-07	12,8	10,1	89,9	Victoria*	15,3	
2007-08	42,5	2,5	97,5	Victoria*	36,9	
2008-09 ^a	39,7 ^a	98,1	1,9	Yamagata*	46,9 ^a	s.o.
2008-09 ^b	0,3 ^b				1,3 ^b	
2009-10 ^b	0,1 ^b	85,7	14,3	Victoria	0	
2010-11	14,6	95,1	4,9	Victoria	32,8	9,3 ⁴
2011-12	50,6	47,7	52,3	Victoria*	58,3	54,1 ⁴
2012-13	16,1	22,9	77,1	Yamagata	29,6	7,7 ⁵

¹ Surveillance de l'influenza, laboratoires sentinelles ⁽¹⁸⁾

² Surveillance de l'influenza, échantillons caractérisés par le LNM

³ Déclarations du Comité consultatif national de l'immunisation au sujet des vaccins contre la grippe

⁴ PCSIN, Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales

⁵ PCIRN-SOS : Réseau de surveillance des cas sévères (SOS) par le Réseau de recherche sur l'influenza de l'Agence de la santé publique du Canada et des Instituts de recherche en santé du Canada

^a Avant la pandémie du virus d'A/H1N1 de 2009; ^b Pendant la pandémie d'A/H1N1 de 2009

*Non-concordance entre les lignées du virus grippal B en circulation et les lignées dans les vaccins antigrippaux saisonniers
ND : données non disponibles.

I.2 Efficacité du vaccin

Puisque les deux lignées de virus grippal B présentent une réactivité antigénique croisée limitée, l'efficacité des vaccins peut être compromise lorsque la souche du virus grippal B prédominante en circulation diffère de la souche comprise dans le vaccin ⁽¹⁾. Skowronski et al. ont noté que pratiquement aucun anticorps n'était produit chez les jeunes enfants âgés de 6 à 23 mois, vaccinés pour la première fois, par rapport à l'autre lignée (B/Victoria), après vaccination au vaccin antigrippal trivalent inactivé ⁽²⁸⁾. Au cours des deux saisons grippales suivantes, les souches de la lignée B/Victoria ont été incluses dans les vaccins homologués et un certain nombre de jeunes enfants ayant participé à cette étude ont été vaccinés au cours des deux années, et ont été suivis. Au cours de l'étude de suivi, Skowronski et al. ont noté que la séroréaction à la lignée B/Victoria incluse dans les vaccins a été moindre, alors que les vaccins ont semblé induire une réponse immunitaire à la souche B/Yamagata incluse dans les vaccins de la première année ⁽²⁹⁾. Bien que la chose doive toujours être étudiée, les auteurs s'interrogent sur la possibilité selon laquelle un vaccin antigrippal quadrivalent puisse générer la même réaction.

Dans les études fondées sur la population canadienne, le taux d'efficacité du vaccin antigrippal (ajusté en fonction de l'âge et des maladies chroniques), selon l'évaluation effectuée par le Réseau canadien de surveillance sentinelle, était de 12 % (IC de 95 %; -134, 67) en 2006-2007, lorsque la lignée de la souche du virus B prédominante ne concordait pas avec la souche du vaccin ⁽³⁰⁾. En comparaison, l'efficacité était faible, à savoir seulement de 18 % (-27, 47), en 2010-2011, lorsque le vaccin a concordé avec la souche du virus B prédominante en circulation ⁽³¹⁾. Des taux d'efficacité plus élevés ont été signalés pour les saisons 2005-2006 (48 %; -21, 77) et 2007-2008 (50 %; 24, 67), lorsqu'il y avait à nouveau une non-concordance entre le vaccin et les lignées prédominantes en circulation ^(32, 33).

Des méta-analyses, qui combinent des données provenant de nombreuses études et saisons, ce qui produit des résultats plus stables et fiables, décrivent une efficacité inférieure des vaccins antigrippaux en fonction de degrés de concordance plus faibles avec les souches en circulation ^(2, 34). Tricco et al. signalent que l'efficacité des vaccins, lorsque les souches B correspondaient aux souches en circulation, était de 77 % (55, 88), comparativement à 62 % ^(21, 81) lorsqu'il y avait une non-concordance liée à une dérive, et de 43 % ^(16, 66) lorsqu'il y avait une non-concordance des lignées de vaccins vivants atténués ⁽³⁴⁾. Ces auteurs signalent des résultats similaires dans le cas de vaccins inactivés, avec une efficacité de 77 % ^(25, 93) lorsque les souches B concordaient adéquatement, et de 46 % ^(27, 68) lorsqu'elles ne concordaient pas. Ils constatent les mêmes tendances avec les souches de la grippe A, toutefois avec des différences moindres dans les estimations d'efficacité. Dans une méta-analyse de l'efficacité de vaccins VVAI chez les enfants, l'efficacité contre le virus grippal B était la plus élevée lorsque les souches B dans les vaccins étaient de la même lignée et concordaient étroitement avec la souche en circulation (86 %); l'efficacité était inférieure (55 %) lorsque la souche présentait une dérive antigénique, et au plus bas (31 %) lorsque les souches étaient de lignes opposées ⁽²⁾.

Un examen des antigènes de la lignée B inclus dans les vaccins canadiens contre la grippe et des souches en circulation chaque saison indique une concordance pour 5 des 12 dernières saisons, une concordance moyenne (environ 50 % de chaque lignée) dans une saison, ainsi qu'une non-concordance dans les 6 autres saisons de la grippe (≥ 70 % de souches B caractérisées étaient de la lignée opposée à l'antigène du vaccin de cette saison). De façon similaire, aux États-Unis, entre 1999-2001 et 2012-2013, on a observé une non-concordance des vaccins dans 6 des 14 saisons, par rapport à la souche B prédominante en circulation ^(1, 6). La circulation de la grippe diffère d'une région à l'autre. En Europe, pour les saisons de 2002-

2003 à 2010-2011, les vaccins antigrippe ont concordé avec la souche du virus B prédominante en circulation, de façon adéquate seulement au cours de deux des huit saisons, de façon moyenne au cours de deux saisons, et ont présenté une non-concordance au cours des quatre autres saisons ⁽¹⁵⁾. En Australie (hémisphère Sud), les vaccins antigrippe ont concordé avec la souche du virus B prédominante en circulation, de façon adéquate seulement au cours de trois des dix saisons (2002-2011), de façon moyenne au cours de trois saisons, et ont présenté une non-concordance au cours des quatre autres saisons ⁽¹⁴⁾. Taiwan a connu une non-concordance du virus B au cours de la moitié (5 sur 10) des saisons de 2002-2003 à 2011-2012, et l'efficacité des vaccins a été estimée à 54 % par rapport aux sous-types de la grippe A, mais à -66 % pour le virus grippal B au cours de la saison 2011-2012 ⁽³⁵⁾. Entre-temps, à Hong Kong, l'antigène du vaccin contre la souche B a présenté une concordance avec les lignées prédominantes en circulation au cours de trois des dix années de 2000 à 2010, une concordance moyenne au cours de trois années, ainsi qu'une non-concordance au cours de quatre années ⁽³⁶⁾.

1.2.1 Le fardeau du virus grippal B pour le système de soins de santé

Au Canada, en moyenne, on a compté 12 000 hospitalisations par an, attribuables à la grippe saisonnière de 1992-1993 à 2008-2009, ainsi qu'environ 16 600 hospitalisations au cours de la pandémie de 2009. Toutefois, le nombre d'hospitalisations varie grandement d'une saison à l'autre, allant de 1 200 à 37 000 par an. Compte tenu de la proportion de tests positifs pour le virus grippal B, les auteurs ont estimé qu'environ 1 700 hospitalisations étaient attribuables aux souches du virus grippal B ⁽³⁷⁾. Les taux d'admission étaient les plus élevés chez les très jeunes et les personnes âgées. Chez les enfants, on estime qu'il y a eu de 12 à 24 hospitalisations pour 100 000 enfants (moyenne de 18) par an, de 1994-1995 à 1999-2000 ⁽³⁸⁾. Les taux d'hospitalisation chez les adultes au cours de la même période (1994-1995 à 1999-2000) étaient nettement plus élevés que chez les enfants, soit de 60 à 80 hospitalisations pour 100 000 adultes, et les taux chez les personnes âgées étaient beaucoup plus élevés. Le taux estimé d'hospitalisations était de 10 à 20 hospitalisations pour 100 000 chez les adultes âgés de 20 à 49 ans, comparativement à 50 à 70 hospitalisations pour 100 000 chez les adultes âgés de 50 à 64 ans, et de 100 pour 100 000 chez les adultes âgés de 65 à 69 ans, puis enfin, de 650 pour 100 000 chez les adultes âgés de 85 ans et plus ⁽³⁹⁾.

Des estimations plus faibles ont été produites pour les personnes vivant aux États-Unis, pour les saisons de 2005-2006 à 2007-2008, les taux d'hospitalisation attribuables à la grippe, pour 100 000 adultes, augmentant avec l'âge, à savoir de 4,5 chez les 18 à 49 ans; de 8,9 chez les adultes âgés de 50 à 64 ans; de 23,7 chez les adultes âgés de 65 à 74 ans, ainsi que de 68 chez les personnes âgées de 75 ans et plus ⁽⁴⁰⁾. Dans une autre étude, les taux d'hospitalisation pour les personnes âgées de 65 ans et plus ont oscillé de 17,3 à 114 pour 100 000 adultes, pour la période de 1990-1991 à 2003-2004, aux États-Unis, les taux augmentant de façon presque exponentielle en fonction de l'âge ⁽⁴¹⁾.

Les taux d'hospitalisation attribuables au virus grippal B sont modélisés à l'aide de la proportion de tests de laboratoire pour chaque souche de grippe, pouvant ou non refléter de façon exacte la répartition réelle des cas d'hospitalisation par souche de la grippe. Au Colorado, aux États-Unis, pour les saisons de 2004-2005 à 2007-2008, chez les 18,5 % (3,3 % à 34,2 % par an) de patients dont le test de dépistage de la grippe était positif, il a été confirmé en laboratoire qu'il s'agissait du virus grippal B ⁽⁴²⁾. De même, 24 %ⁱ des personnes hospitalisées entre 2000 et

ⁱ À l'exclusion de 2009

2010 à un hôpital de Hong Kong ont reçu un diagnostic d'infection au virus grippal B, allant de 10,5 à 33 % par an, sauf en 2009, où seulement 1,1 % des cas étaient attribuables au virus grippal B ⁽³⁶⁾.

Comme le montre le Tableau 1, les hôpitaux canadiens participant à IMPACT ont signalé que moins de 1 % (2009-2010) à 58,3 % (2011-2012) des admissions d'enfants dans les hôpitaux liées à la grippe étaient attribuables aux souches du virus grippal B. D'autres analyses des données du programme IMPACT ont révélé qu'entre 2004-2005 et 2012-2013, 34 % des admissions d'enfants dans les hôpitaux liées à la grippe étaient attribuables aux souches du virus grippal B; et qu'au sein de cette proportion, 14 % des enfants présentaient une affection sous-jacente pour laquelle la vaccination antigrippale est recommandée par le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) ⁽⁴³⁾. Dans la région de Toronto/Peel, pour la saison 2004-2005, 46 % (85 de 184) des admissions d'enfants dans des hôpitaux liées à la grippe étaient attribuables aux souches B, au cours d'une année où 16,6 % des tests de dépistage de la grippe étaient positifs pour la souche B ⁽⁴⁴⁾. À Hong Kong, entre 2000 et 2010, le virus grippal B représentait 24 % de toutes les admissions dans les hôpitaux associées à la grippe, et la proportion la plus importante d'admissions était chez les enfants de 5 à 19 ans, en raison du virus grippal B, à 41,9 % ⁽³⁶⁾. Les enfants ont aussi présenté des taux d'admission dans les hôpitaux associés au virus grippal B plus élevés que les adultes dans une étude de surveillance menée au Colorado, de 2004-2005 à 2007-2008, et les taux selon l'âge de virus grippal B étaient les plus élevés chez les enfants de moins de 2 ans, dans trois des quatre saisons; c'est seulement en 2007-2008 que les taux étaient plus élevés chez les adultes de 60 ans et plus ⁽⁴²⁾.

Les hôpitaux canadiens participant au Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales (PCSIN) et au Réseau de recherche sur l'influenza de l'Agence de la santé publique du Canada et des Instituts de recherche en santé du Canada (PCIRN) ont signalé que de 7,7 % à 54 % des hospitalisations liées à la grippe de 2010-2011 à 2012-2013 étaient attribuables aux souches B, et que de 1 % à 16 % des adultes souffraient d'une affection sous-jacente pour laquelle le vaccin contre la grippe est recommandé par le CCNI; à ce sujet, consulter le Tableau 1 ⁽⁴³⁾. Chez les adultes hospitalisés dans six unités de soins intensifs de la région de Toronto, souffrant de grippe confirmée en laboratoire, 45,7 %; 37 % et 0 % ont présenté des résultats positifs pour le virus de la grippe B dans les saisons 2007-2008 et 2008-2009, et au cours de la seconde vague de pandémie de 2009, respectivement ⁽⁴⁵⁾, ce qui illustre le pourcentage de tests positifs pour la grippe de la lignée B, à savoir 42,5 %; 39,7 % et 0,1 % (Tableau 1).

En Australie, au cours des saisons grippales de 2010 et de 2011, 10 % des adultes âgés de 65 ans et plus ayant été hospitalisés en raison d'une infection à la grippe confirmée en laboratoire étaient porteurs d'une souche B ⁽⁴⁶⁾ (saisons où 12,7 % et 31,2 % des souches en circulation étaient de la lignée B), et il y a eu une bonne concordance entre les souches B en circulation et celles des vaccins ⁽¹⁴⁾. À Hong Kong, sur une période de surveillance de 10 ans (2000 à 2010), les taux médians annuels d'hospitalisation chez les personnes âgées (65 ans et plus) étaient 6,7 fois plus élevés pour la grippe A que pour le virus grippal B ⁽³⁶⁾.

La surveillance des maladies respiratoires aiguës chez les enfants âgés de moins de 15 ans en France a permis de déterminer que 5,4 % et 5,9 % des enfants en 2000-2001 et en 2001-2002, respectivement, ayant une fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) et au moins un symptôme de maladie respiratoire, ont présenté des tests de dépistage de la grippe positifs, et le virus grippal B représentait 31,6 % des tests positifs ⁽⁴⁷⁾. Dans le cadre d'une autre étude menée en France, au cours de la période de pointe de quatre semaines de la grippe ($> 20\%$ d'augmentation de syndromes grippaux et $> 10\%$ d'augmentation de cultures positives de la grippe dans la région) pendant la

saison de la grippe 2001-2002, 49 % des enfants présentant une maladie fébrile, âgés de moins de 3 ans, ont obtenu un résultat positif de la grippe, dont 11 % pour le virus grippal B ⁽⁴⁸⁾. Soixante-dix pour cent des enfants infectés par la grippe ont eu, en moyenne, 2,1 visites médicales supplémentaires, 34 % ont reçu un antibiotique que les auteurs ont jugé potentiellement inapproprié et 10 % ont été hospitalisés en raison de leur infection ou d'une complication liée à celle-ci (9 % des cas d'infection à la grippe A et 13 % à la grippe B). Cet examen n'a pas permis d'obtenir d'autres renseignements sur le fardeau que représente le virus grippal B à l'externe, comme les visites aux services des urgences ou aux cabinets médicaux.

I.2.2. Mortalité associée à la grippe

Au Canada, on estime qu'environ 3 500 décès par an étaient liés à la grippe, entre 1992-1993 et 2009, allant de quelques centaines à 6 700 par an. Les auteurs ont estimé qu'environ 390 décès annuels étaient associés au virus grippal B ⁽³⁷⁾. Plus de 90 % des décès associés à la grippe étaient chez des adultes âgés de 65 ans et plus ⁽⁴⁹⁾. Dans une autre étude, environ 256 décès de résidents ontariens par an étaient attribuables à la grippe, de 2005 à 2007 ⁽⁵⁰⁾.

Aux États-Unis, de 1976-1977 à 1998-1999, 25 % de tous les décès associés à la grippe étaient attribuables aux virus grippaux B ⁽⁵¹⁾. Dans ce même pays, chez les enfants, 830 décès associés à la grippe ont été signalés de 2004-2005 à 2011-2012, dont 20 % (allant de 1 à 38 % annuellement) ont été associés à des infections au virus grippal B ⁽⁵²⁾. Au Canada, toujours chez les enfants, 9 décès sur 18, soit 50 % (IC de 95 %; 28, 72) des décès liés à la grippe, selon le signalement d'hôpitaux participant au programme IMPACT pour 2006-2007 à 2012-2013, ont été associés au virus grippal B, alors que seulement 5 % des décès chez les adultes (saisons de 2010-2011 et 2012-2013 uniquement) étaient associés à ce virus ⁽¹⁸⁾.

II. MÉTHODES D'EXAMEN DE LA DOCUMENTATION

II.1 Stratégie de recherche

La recherche documentaire a été réalisée à partir de trois bases de données (Web of Science, Medline et EMBASE) pour le repérage des études primaires au moyen de mots-clés et d'entêtes pertinents du Medical Subject Headings (MeSH). La stratégie générale de recherche a été la suivante : *influenza vaccine* (vaccin antigrippal) OU *influenza virus AND vaccine* (virus de la grippe ET vaccin) ET *quadrivalent formulations* (formulations quadrivalentes); il s'agissait uniquement de recherches sur les humains et ce, sans limitations de dates (voir l'Annexe B). Cette stratégie, qui a été appliquée aux trois bases de données le 19 août 2012, a permis d'obtenir 825 citations. Sept citations supplémentaires ont été repérées dans des essais cliniques de médicaments sur ClinicalTrials.gov. Une seconde recherche a été effectuée le 15 octobre 2013, au moyen de la même stratégie. Deux examinateurs indépendants ont également mené des recherches ponctuelles dans des listes d'articles de revue pertinents, mais aucune référence supplémentaire n'a été repérée (se reporter à l'Annexe B).

II.2 Évaluation préalable de l'admissibilité

Deux examinateurs indépendants ont évalué la pertinence de tous les titres et résumés en fonction des critères d'admissibilité établis préalablement. Aucune restriction liée à l'âge n'a été appliquée, et les résultats comprennent les cas présentant des affections médicales sous-

jaçentes. Lorsque c'était possible, les champs d'examen sont fournis spécifiquement pour les enfants et adolescents (6 mois à 19 ans), les adultes (19 à 64 ans) ainsi que les personnes âgées (65 ans et plus). En raison du caractère nouveau de ce vaccin, l'examen comprend les vaccins expérimentaux homologués et non homologués, mais précise leur statut d'homologation. Les études prises en compte se limitaient aux essais cliniques et aux études d'observation avec un groupe de comparaison. Les rapports de cas, les études de série de cas et les articles d'opinion ont été exclus. Certains dossiers ont été exclus s'il apparaissait clair dans leur titre et leur résumé que l'étude ne répondait pas aux critères de population (humain), d'intervention (vaccin antigrippal quadrivalent) et de comparateurs (placebo ou vaccin trivalent). On a aussi exclu les dossiers pour lesquels les résultats n'incluaient pas la confirmation en laboratoire de l'infection à la grippe [réaction de polymérisation en chaîne/culture/test ELISA] ou de diagnostic clinique confirmant l'infection à la grippe, les résultats d'immunogénicité pertinents, ou encore des données de réactogénicité comprenant notamment des effets indésirables.

Dix-neuf articles ont été récupérés aux fins d'un premier examen en texte intégral. Deux articles ont été récupérés dans le cadre de la recherche de suivi; un article sous presse et un essai de ClinicalTrials.gov. Seuls les articles considérés comme non admissibles par deux examinateurs indépendants ont été exclus. Tout désaccord a été réglé au moyen de discussions ou de consultation d'un examinateur tiers. Les articles ont été désignés comme inadmissibles par les examinateurs si l'intervention ne comprenait pas deux composantes de la souche du virus B dans les formulations quadrivalentes. Ont été exclus toute étude basée sur un modèle ou portant sur des animaux ainsi que les articles de recherche secondaire.

II.2.1 Évaluation de la qualité des études

Chacun des articles retenus a fait l'objet d'une évaluation critique indépendante par deux examinateurs, à l'aide de critères d'évaluation de la validité interne des études individuelles ⁽⁵³⁾ (Annexe D). Les études évaluées comme acceptables ou de qualité supérieure ont été incluses dans l'examen. Tout désaccord a été réglé par consensus entre les deux examinateurs. Aucune étude n'a été exclue en raison de la faiblesse de la qualité.

II.2.2 Extraction des données

Deux examinateurs indépendants ont extrait des données de manuscrits non masqués à l'aide d'un formulaire commun de résumé conçu pour saisir des données correspondant à chacun des résultats d'intérêt. Les données ont été résumées dans les formulaires comme elles ont été déclarées par les auteurs originaux des articles, et les champs pertinents ont été déterminés à l'aide de données présentées dans les articles. Toutes les données résumées ont été évaluées sur le plan de la qualité, et les résultats ont été regroupés dans des tableaux de données probantes aux fins du présent examen. Les désaccords ou irrégularités entre les responsables des résumés ont été réglés au moyen de discussions ou de la consultation d'un examinateur tiers.

La stratégie de recherche a consisté en la détermination de 15 études admissibles : 13 essais comparatifs randomisés et deux essais comparatifs non randomisés. La plupart des études, mais pas toutes, consistaient en une comparaison entre un vaccin quadrivalent et un ou plusieurs vaccins antigrippaux trivalents. Sur les quinze études, une portait sur un vaccin avec un adjuvant pour les participants adultes ⁽⁵⁴⁾, onze utilisaient des formulations inactivées sans adjuvant, dont trois avec des participants enfants ⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾ et huit avec des participants adultes ^(54, 59-65), alors que trois études consistaient en une comparaison des formulations du VVAI : une

avec des enfants (66) et deux avec des adultes ^(67, 68). Une seule étude a évalué l'efficacité du vaccin quadrivalent (chez des enfants) ⁽⁶⁹⁾; toutes les autres ont évalué l'immunogénicité et l'innocuité dans différents groupes d'âge.

III. RÉSULTATS

Compte tenu de la récente introduction des vaccins antigrippaux quadrivalents, les données sur leur efficacité, innocuité et immunogénicité sont limitées. Toutefois, ces vaccins sont fabriqués avec le même procédé utilisé pour les vaccins trivalents et contiennent certaines composantes que l'on trouve dans ces mêmes vaccins trivalents, dont les profils d'innocuité et d'efficacité sont bien définis, de sorte que l'on peut s'attendre à ce que ces profils s'appliquent également aux vaccins quadrivalents ⁽⁷⁰⁻⁷³⁾.

III.1 Efficacité potentielle et réelle

Les études d'efficacité absolue des vaccins comparent la fréquence de maladies grippales (taux d'attaque) chez les personnes qui reçoivent le vaccin et chez les personnes qui ne le reçoivent pas, dans le cadre d'essais comparatifs randomisés. Les estimations d'efficacité potentielle des vaccins évaluent la réduction des taux d'attaque entre des groupes ou des populations. L'efficacité potentielle relative est une mesure de la réduction des taux d'attaque chez les personnes vaccinées à l'aide de différentes formulations de vaccin (par exemple, quadrivalente comparée à trivalente). La recherche documentaire effectuée n'a pas permis de trouver d'étude contrôlée comparant l'efficacité potentielle ou réelle des vaccins quadrivalents et trivalents, pour les VAI ou les VVAI.

Une étude menée en 2011 a fait valoir l'efficacité potentielle d'un VAI quadrivalent (VQAI), fabriqué par GSK, comparativement à l'efficacité d'un vaccin contre l'hépatite A chez des enfants en santé âgés de 3 à 8 ans, comme étant de 59 % ⁽⁶⁹⁾. Les taux d'attaque de la grippe chez les enfants recevant un VQAI étaient de 2,4 %, comparativement à 5,7 % chez les enfants recevant un vaccin contre l'hépatite A, comme permettaient de le constater des tests de polymérase en chaîne menés à partir de prélèvements nasaux et de gorge chez tous les enfants présentant un syndrome grippal. Dans cette étude, les auteurs signalent une efficacité réelle du vaccin de 73 % contre la grippe de gravité moyenne à élevée (définie comme une fièvre de >39 °C, une otite moyenne, une maladie des voies respiratoires inférieures ou des complications extrapulmonaires). L'efficacité réelle du vaccin a été bonne contre les deux souches grippales A (56 % et 58 %, pour H1N1 et H3N2, respectivement) et pour les deux souches grippales B (47 % et 100 %, pour les lignées Victoria et Yamagata, respectivement) dans le cas du VQAI. Les enfants ayant participé à cette étude provenaient de 13 différents pays (Bangladesh, République dominicaine, Honduras, Liban, Panama, Philippines, Turquie et Thaïlande) de trois régions du globe et l'étude devrait pouvoir être applicable à des enfants en santé de partout au monde.

III.2 Immunogénicité

L'immunogénicité est un marqueur de substitution pour l'efficacité potentielle d'un vaccin et porte sur sa capacité d'induire une réponse immunitaire. Une mesure courante de l'immunogénicité consiste à évaluer le niveau d'anticorps sériques par rapport aux antigènes inclus dans le vaccin au moyen d'un test de laboratoire, l'épreuve d'inhibition de l'hémagglutination (IHA). La séroconversion est mesurée par la proportion de participants présentant au minimum une augmentation par un facteur de quatre des titres de pré-

immunisation et de post-immunisation ($\leq 1:10$ à $\geq 1:40$ ou au moins par un facteur de quatre). La séroprotection est une mesure de la proportion de participants avec un titre d'IHA $\geq 1:40$ (ou $\geq 1:32$ dans certaines études) après la vaccination et il est généralement accepté qu'il y a une corrélation avec une réduction de 50 % du risque de grippe.

Lorsque l'on compare deux vaccins, on utilise couramment deux évaluations de non-infériorité : 1) le ratio des titres moyens géométriques (RTMG), qui utilisent le ratio des titres moyens géométriques dans la réponse anticorps chez les personnes recevant chaque vaccin, et 2) la différence dans la proportion de personnes présentant une séroconversion dans chaque groupe (74).

Puisque les données utilisées dans cet examen comprennent des données publiées et non publiées, les essais de non-infériorité ne sont pas accessibles pour toutes les études. Dans cet examen nous présentons également le « facteur d'augmentation des TMG » (FATMG), les taux de séroprotection et les taux de séroconversion, en basant l'évaluation des vaccins sur les critères d'évaluation des vaccins antigrippaux saisonniers du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments. Le CHMP exige que chaque antigène réponde à au moins un des trois indicateurs sérologiques : 1) hausse de la moyenne géométrique des titres d'au moins 2,5 fois et de 2 fois chez les adultes de 18 à 59 ans et de 60 ans et plus, respectivement; 2) au moins 70 % et 60 % des adultes doivent être séroprotégés, respectivement, par groupe d'âge, ou 3) au moins 40 % et 30 % de séroconversion ou augmentation importante des titres, respectivement, par groupe d'âge (75).

De même, le Centre for Biologics Evaluation and Research du Department of Health and Human Services des États-Unis établit qu'une approbation accélérée peut être envisagée pour les vaccins antigrippaux pour lesquels la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral de 95 % atteint ou surpasse : 1) 30 % et 40 % des taux de séroconversion chez les adultes âgés de 65 ans et plus et chez les personnes âgées de moins de 65 ans, respectivement, et 2) 60 % et 70 % des taux de séroprotection chez les adultes âgés de 65 ans et plus et chez les personnes âgées de moins de 65 ans, respectivement (74).

III.3 Immunogénicité des vaccins antigrippaux inactivés

Sept études ont porté sur l'immunogénicité de VQAI comparativement aux VTAI (vaccins antigrippaux inactivés trivalents) chez les adultes. Une étude a évalué l'immunogénicité chez des adultes âgés de moins de 60 ans (54), alors que quatre autres ont stratifié les résultats pour les adultes plus jeunes et plus âgés (59, 60, 64, 65), une étude a porté sur les adultes âgés de 65 ans (62) et plus uniquement, alors qu'une autre a présenté des données regroupées pour les adultes âgés de 18 ans et plus (61). Quatre des essais portant sur des vaccins antigrippaux inactivés ont fourni de l'information au sujet de la non-infériorité des VTAI (54, 59, 61, 64), alors que les trois autres n'ont pas été publiés au moment du présent examen, ce pourquoi elles n'offraient aucune analyse de non-infériorité (60, 62, 65). Chacune des quatre études, y compris les trois études portant sur des adultes âgés de 18 ans et plus, ainsi qu'une étude portant sur des adultes âgés de 18 à 59 ans, ont signalé que les VQAI étaient non inférieurs aux VTAI (54, 59, 61, 64).

III.3.1 Adultes de moins de 61 ans

Trois des cinq études menées auprès d'adultes en santé, âgés de moins de 61 ans, signalent que les VQAI utilisés dans leurs études répondaient aux trois critères du CHMP ^(54, 60, 64). Dans l'une des deux autres études, le VQAI répondait aux exigences du CHMP et du RTMG, mais ne respectait pas les exigences en matière de séroconversion (40 %), et seulement de 34 % et 36 % des participants à ce petit essai ouvert faisaient une séroconversion à la souche B/Victoria et à B/Yamagata, respectivement ⁽⁶⁵⁾. Dans l'autre étude ne répondant pas aux trois exigences du CHMP, seulement 60 % des 94 personnes ayant reçu le VQAI étaient séroprotégées après la vaccination, ce qui est similaire aux résultats signalés chez les personnes recevant le VTAI (55 %) contenant une souche de la même lignée (B/Yamagata) ⁽⁵⁹⁾, mais ne répondant pas à l'exigence du 70 %.

Quatre études ont comparé le VQAI et le VTAI. Deux études, de Beran *et al.* ⁽⁵⁴⁾ et de Greenberg *et al.* ⁽⁵⁹⁾, ont signalé que, comparativement aux participants recevant le VTAI, un pourcentage nettement plus élevé de personnes recevant le VQAI ont fait une séroconversion, étaient séroprotégées et présentaient une FATMG plus élevée pour les souches B ne se trouvant pas dans le VTAI. Deux autres études de GlaxoSmithKline ⁽⁶⁰⁾ et de Pépin *et al.* ⁽⁶⁴⁾ ont révélé que les personnes recevant le VQAI présentaient des taux plus élevés de séroconversion et une FATMG plus élevée, mais des taux similaires de séroprotection aux souches B non incluses dans le VTAI. Dans toutes les quatre études, les taux de séroconversion, de séroprotection et la FATMG chez les personnes recevant le VQAI et le VTAI étaient similaires à la fois pour les souches A et la souche B commune, ce qui ne suggère aucune interférence causée par l'ajout d'une quatrième souche au vaccin.

Une étude a comparé des formulations trivalentes et quadrivalentes à plus faible dose avec un adjuvant (AS03) chez des adultes âgés de 18 à 59 ans ⁽⁵⁴⁾. Les deux vaccins ont répondu à tous les critères du CHMP pour les trois souches de virus communes, alors que le VQAI a aussi respecté tous les critères pour la seconde souche B. Les personnes recevant le VQAI présentaient des taux nettement plus élevés de séroconversion, de séroprotection et une FATMG plus élevée que les personnes recevant le VTAI, pour la souche B non incluse dans le VTAI. Aucune différence n'a été signalée en matière de séroréaction chez les personnes recevant le VQAI, comparativement au VTAI pour les souches grippales communes.

III.3.2 Adultes de 61 ans et plus

Quatre études ont fourni des données d'immunogénicité pour les adultes âgés de 60 ans et plus ^(59, 60, 62, 64). Trois des quatre études ont signalé que le VQAI répondait à tous les critères du CHMP, pour toutes les souches ^(59, 60, 64), chez les adultes âgés de 60 ans et plus. Une étude limitée aux adultes de 65 ans et plus a signalé que le VQAI n'a pas respecté tous les critères de séroconversion : 28,6 % des personnes ayant reçu le vaccin ont fait une séroconversion à la souche de la lignée B/Victoria dans le VQAI ⁽⁶²⁾, tout juste sous l'exigence de 30 % du CHMP. Fait à noter, le pourcentage de personnes ayant reçu le VTAI comportant la souche de la lignée B/Victoria ayant fait une séroconversion était également faible (18,7 %) mais nettement plus élevée que chez les personnes ayant reçu le VTAI ne comportant pas la souche B/Victoria (8,6 %).

Deux des quatre études ont signalé que, comparativement aux participants recevant le VTAI, un pourcentage nettement plus élevé de personnes recevant le VQAI ont fait une séroconversion, étaient séroprotégées et présentaient une FATMG plus élevée pour la ou les souches B ne se trouvant pas dans le VTAI ^(59, 62). Tout comme les études menées chez les jeunes adultes, les deux autres études de l'examen ont révélé que les personnes recevant le VQAI présentaient

des taux plus élevés de séroconversion et une FATMG plus élevée, mais des taux similaires de séroprotection aux souches B non incluses dans le VTAI respectif^(57, 64). De plus, tout comme pour les jeunes adultes, il n'y a eu aucune différence importante dans la séroration pour les souches communes chez les personnes recevant le VQAI, comparativement aux personnes recevant le VTAI.

III.3.3 Adultes de 18 ans et plus

Une importante étude menée sur des adultes en santé, âgés de 18 à 92 ans (moyenne de 64 ans), ayant reçu le VQAI ou l'une des deux formulations trivalentes, a révélé que le VQAI respectait toutes les exigences du CHMP aux fins d'homologation du vaccin antigrippal saisonnier pour les adultes de 60 ans et moins⁽⁶¹⁾. Le VQAI était non inférieur au VTAI pour les quatre souches dans le ou les vaccins, ce qui appuie davantage l'idée selon laquelle l'ajout de la quatrième souche n'a pas causé d'interférences dans les séroréactions.

Un précédent essai de petite envergure, portant sur le vaccin antigrippal tétravalent, mené en 1991-1992, a comparé la séroration d'adultes en santé par rapport à celle de personnes infectées du virus de l'immunodéficience humaine. Bien que les critères du CHMP n'aient pas été signalés, le VQAI (Solvay-Duphar) a donné une réponse similaire dans les deux groupes, et une réponse plus élevée à la lignée B/Victoria qu'aux trois autres antigènes dans le vaccin a été observée (63).

III.4 Innocuité des VAI chez les adultes

La réactogénicité (réactions prévues) et l'innocuité des vaccins au Canada sont évaluées avant l'homologation, puis de façon continue tout au long de l'utilisation de ces vaccins, grâce à la surveillance post-commercialisation des effets secondaires effectuée par l'Agence de la santé publique du Canada au moyen du Système de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (<http://www.phac-aspc.gc.ca/im/aeefi-essi-form-fra.php>). Des données au sujet de l'innocuité et de la réactogénicité fournies dans chaque étude sont disponibles dans les annexes.

Chez les adultes, aucune étude publiée incluse dans cet examen n'a signalé des effets indésirables graves, attribuables au VQAI ou au VTAI. Les plaintes couramment observées suivant l'injection du vaccin contre la grippe comprennent la douleur au site d'injection, la myalgie, la fatigue et les maux de tête. Le pourcentage d'adultes recevant le VQAI comparativement au VTAI, ayant signalé de la douleur au site d'injection était de 32,6 à 73,2 % et de 23,1 à 52,1 %, respectivement, deux études ayant signalé des taux nettement plus élevés de douleur suivant l'injection du VQAI^(54, 60) parmi les quatre études comparant les taux. De la myalgie a été signalée par 10,7 à 37,5 % et 3,8 à 25,3 % des personnes recevant le VQAI et le VTAI, respectivement, et une étude a signalé des taux plus élevés suivant l'injection du VQAI, comparativement aux personnes recevant le VTAI⁽⁵⁴⁾. Aucune différence significative dans les taux d'arthralgie (5,4 à 12,5 % c. 7,5 à 10,5 %), de maux de tête (8,9 à 22,9 % c. 11,6 à 21,9 %) ou de fatigue (10,5 à 30,5 % c. 12,1 à 31,4 %) n'a été signalée chez les adultes recevant le VQAI et le VTAI, respectivement^(54, 59, 60, 62, 65). Chez les participants recevant des vaccins inactivés comportant un adjuvant, un pourcentage plus élevé (24 % c. 12,4 %) a signalé de l'arthralgie après avoir reçu le VQAI comparativement au VTAI, et aucune différence importante n'a été signalée en ce qui a trait à la douleur au site d'injection (76 % c. 70,5 %), à la myalgie (38,5 % c. 31,4 %), aux maux de tête (31,7 % c. 24,8 %) ou à la fatigue (45,2 % c. 34,3 %) pour le VQAI et le VTAI, respectivement⁽⁵⁴⁾.

Selon les fiches de renseignements de fabricants produites pour le marché des États-Unis, pour les vaccins antigrippaux Fluzone quadrivalent®, Fluarix quadrivalent® et Flulaval quadrivalent®, ces vaccins ne devraient pas être administrés aux personnes présentant des antécédents de réactions allergiques graves aux composantes des vaccins, ou à une précédente dose de vaccin antigrippal ⁽⁷¹⁻⁷³⁾.

III.5 VAI chez les enfants

Quatre études ont porté sur l'immunogénicité du VQAI chez les enfants. Dans le cadre de deux études, le VTAI a été utilisé comme comparateur chez des sujets de 3 à 17 ans, et ont également étudié l'effet du VQAI seul chez des enfants âgés de 6 à 35 mois ^(55, 56). Dans ces études, le VQAI était considéré comme non inférieur au VTAI, au chapitre du RTMG et de la séroconversion. Bien que de 29,6 % à 41,3 % des enfants *aient effectivement obtenu* une séroconversion à la lignée B absente dans le VTAI, les taux de séroconversion étaient nettement plus élevés (70 % à 75,2 %) chez les enfants recevant le VQAI. Comme cela est montré en Annexe F, les taux de séroconversion aux lignées B étaient similaires chez les enfants recevant les formulations quadrivalentes et trivalentes (68,5 à 73,4 %). De même, il n'y a eu aucune diminution apparente pour ce qui est des réponses aux souches A dans les vaccins VQAI, comparativement aux formulations trivalentes.

Des enfants âgés de 6 à 35 mois ont reçu un VQAI dans des sous-groupes avec étiquetage en clair dans le cadre de ces deux essais ^(55, 56). Chez les adultes, tous les critères du CHMP ont été respectés pour les personnes recevant deux doses de VQAI, les taux de séroconversion étant de 68,5 % à 84,9 % aux souches de grippe A et de 68,1 % à 93,8 % aux souches de grippe B dans les VQAI. Les taux de séroprotection pour ces jeunes enfants allaient de 72,2 à 89,6 % pour les souches A et de 71,4 à 96,5 % pour les souches B. Cependant, trois des huit comparaisons de séroprotection n'ont pas répondu aux exigences du Department of Health and Human Services des États-Unis, aux fins d'homologation accélérée des vaccins antigrippaux : les deux souches A/H3N2 et une souche B/Victoria n'ont pas respecté la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) de 70 %.

Les auteurs d'une étude comparant le VQAI et le VTAI chez des enfants âgés de 6 mois à 8 ans ont signalé que le VQAI était non inférieur pour les deux souches A et supérieur au VTAI ne contenant pas la même souche de lignée B pour les deux souches B dans le vaccin quadrivalent ⁽⁵⁸⁾. Dans un essai comparatif randomisé non publié au moment du présent examen, comparant le VQAI au VTAI, mené chez des enfants de 6 à 35 mois, GlaxoSmithKline signale un rendement supérieur du VQAI pour la lignée B/Victoria incluse uniquement dans le VQAI et des taux quelque peu supérieurs de séroconversion et de séroprotection par rapport aux souches A/H1N1 et A/H3N2 chez des enfants recevant le VQAI (communication personnelle, R. Sharma). Les taux accrus de séroréaction au VQAI n'ont pas été observés dans d'autres données publiées pour les enfants ou les adultes.

Une étude a comparé le VQAI à Havrix®, un vaccin contre l'hépatite A, chez des enfants âgés de 3 à 8 ans ⁽⁶⁹⁾. Les enfants des deux groupes de l'étude ont reçu deux doses de vaccin/placebo s'ils n'avaient pas été précédemment vaccinés contre la grippe, mais ont reçu une seule dose s'ils l'avaient été. Le VQAI a respecté tous les critères chez les adultes en matière de vaccins antigrippaux, et la séroréaction a été nettement supérieure pour tous les antigènes, comparativement aux enfants recevant le vaccin contre l'hépatite A ⁽⁶⁹⁾.

III.6 Innocuité des VAI chez les enfants

Des 3 094 enfants vaccinés dans une étude, quatre effets chez trois enfants, possiblement liés au vaccin, ont été signalés. Un enfant ayant reçu un VTAI a présenté deux effets d'œdème de Quincke et une conjonctivite aiguë. Chez les jeunes enfants (<3 ans) recevant le VQAI, un enfant a eu une crise généralisée et un autre a eu des convulsions fébriles ⁽⁵⁵⁾. Dans le cadre d'une seconde étude menée auprès de 2 584 enfants, on a signalé un effet indésirable grave (bronchite), suivant l'administration du VQAI, qui a été considéré comme possiblement lié à la vaccination ⁽⁶⁹⁾. Dans le cadre d'une troisième étude, menée sur 2 738 enfants recevant le VQAI ou le VTAI, aucun effet indésirable grave n'a été signalé ⁽⁵⁶⁾ et les auteurs d'une quatrième étude, portant sur 4 363 enfants âgés de 3 mois à 8 ans, ont signalé trois effets possiblement liés : un après l'administration du VQAI (croup) et deux après l'administration du VTAI (deux incidents de convulsions fébriles) ⁽⁵⁸⁾.

Chez les enfants recevant le VQAI, de 27 % à 47,7 % ont ressenti de la douleur au site d'injection, 15,6 % de la myalgie, 8,7 % de l'arthralgie, 14,7 % des maux de tête, de 11,1 à 23,8 % de la fatigue ou des étourdissements et de 5,1 à 20 % avaient de la fièvre ^(55, 56, 58, 69).

III.7 Conclusions pour les vaccins antigrippaux inactivés

Les vaccins antigrippaux inactivés quadrivalents étaient non inférieurs aux vaccins trivalents pour les antigènes concordants, dans toutes les études portant sur des enfants et des adultes, sauf une. Cette dernière étude portait sur des adultes de 65 ans et plus, et le taux de séroconversion pour l'antigène A/H1N1 chez les personnes ayant reçu le VQAI était inférieur à celui des personnes ayant reçu le VTAI. Cependant, ces données sont préliminaires, comme cela est signifié sur clinicaltrials.gov ⁽⁶²⁾. Dans toutes les autres études, les séroréactions au VQAI étaient similaires à celles au VTAI pour les souches grippales communes, ce qui appuie l'idée selon laquelle l'ajout de la quatrième souche n'a pas eu pour effet de nuire à la réponse aux autres souches. Dans chaque comparaison, pour les adultes et les enfants, les séroréactions au VQAI étaient plus importantes qu'au VTAI, pour les souches de la lignée B non concordantes, bien qu'il ait semblé y avoir une stimulation pour la lignée B opposée. Les réponses anticorps aux vaccins quadrivalents inactivés étaient généralement plus importantes chez les enfants que chez les jeunes adultes (< 61 ans), et plus faibles chez les adultes plus âgés.

Le profil d'innocuité du VQAI était similaire à celui du VTAI, la douleur au site d'injection étant la plainte la plus commune chez les adultes et les enfants, suivie de myalgie, de fatigue et de maux de tête. L'arthralgie était aussi une plainte commune chez les adultes, bien que signalée moins fréquemment dans les études menées chez des enfants. Sur plus de 12 700 enfants vaccinés, 3 ont connu des convulsions fébriles après l'administration du VQAI ou du VTAI.

III.8 Immunogénicité des vaccins antigrippaux vivants atténués

Les vaccins antigrippaux vivants atténués sont homologués au Canada depuis 2010. Ces vaccins sont administrés par voie nasale et stimulent une réponse immunitaire des muqueuses, ainsi qu'une réponse du système immunitaire. Le CCNI recommande le VVAI chez les sujets en santé âgés de 2 à 17 ans, ne présentant pas de contre-indications. Selon des données probantes, le VVAI trivalent serait plus efficace que le VTAI pour prévenir l'infection grippale chez les enfants ⁽⁷⁶⁾. Chez les adultes âgés de moins de 60 ans, il existe des données

probantes contradictoires, selon lesquelles le VVAI trivalent serait d'efficacité égale ou inférieure au VTAI ^(77, 78). L'efficacité n'a pas été étudiée chez les adultes plus âgés, les femmes enceintes ou qui allaitent ou chez les enfants âgés de moins de 2 ans ⁽⁷⁰⁾. Bien que les séroréactions au VVAI ne soient pas directement comparables aux vaccins injectés, elles sont utilisées comme un des marqueurs de substitution pour l'efficacité.

Dans le présent examen, deux études ont comparé les réponses sérologiques entre le VVAI quadrivalent et le VVAI trivalent (FluMist®, MedImmune) chez des adultes âgés de 18 à 49 ans. Des évaluations de non-infériorité, fondées sur le RTMG, ont permis de déterminer que les VVAI quadrivalents étaient non inférieurs aux VVAI trivalents utilisés comme comparateurs, chez les participants adultes ^(67, 68). Dans les deux études, il n'y a eu aucune différence importante dans la comparaison des séroréactions à chaque antigène contenu dans les vaccins.

Une étude a comparé le VVAI quadrivalent au VVAI trivalent (FluMist®, MedImmune) chez les enfants âgés de 2 à 17 ans. Selon le RTMG, la formulation quadrivalente du VVAI était non inférieure au VVAI trivalent pour tous les antigènes dans les vaccins. Les taux de séroconversion pour chaque souche B dans le VVAI quadrivalent, comparativement à la souche B correspondante *ne se trouvant pas* dans le VVAI trivalent, étaient plus élevés chez les enfants recevant le VVAI quadrivalent ⁽⁶⁶⁾.

III.9 Innocuité des VVAI

Chez les adultes, les effets les plus souvent signalés après l'administration du VVAI quadrivalent étaient de l'écoulement nasal (31,3 % à 43,6 %), des maux de tête (23,8 % à 28,2 %), des maux de gorge (17,3 % à 19 %) et de la fatigue (16,2 % à 17,6 %) ^(67, 68), et aucune différence n'a été observée entre les personnes à qui on a administré le VVAI quadrivalent et le VVAI trivalent. De même que pour les symptômes signalés par des adultes, les plaintes les plus courantes suivant l'administration du VVAI quadrivalent à des sujets de 2 à 17 ans étaient l'écoulement nasal (31,6 %), des maux de tête (8,4 %), des maux de gorge (7,2 %) et de la fatigue (8,5 %). Dans cette étude, une proportion plus élevée d'enfants âgés de 2 à 8 ans ont fait de la fièvre après avoir reçu le VVAI quadrivalent (5,1 %) par rapport au VVAI trivalent, après la première dose de vaccin seulement (3,1 %). La fréquence des autres effets, dont la fréquence globale de fièvre, pour tous les âges et après chaque dose, était similaire pour les deux formulations de vaccins ⁽⁶⁶⁾.

Un effet indésirable grave a été signalé, que les chercheurs ont considéré comme lié à l'administration du VVAI (il n'est pas précisé s'il s'agissait de la version trivalente ou quadrivalente); un des adultes a cherché à obtenir des soins pour des bronchospasmes deux jours après la vaccination ⁽⁶⁷⁾. Bien que des effets indésirables graves aient été signalés au cours du deuxième essai mené auprès d'adultes, il n'était pas précisé dans la base de données de clinicaltrials.gov si de tels effets étaient liés à la vaccination ⁽⁶⁸⁾. Aucun effet indésirable grave lié à la vaccination n'a été signalé après l'administration du VVAI dans l'étude menée auprès d'enfants ⁽⁶⁶⁾.

Selon l'information posologique publiée pour les États-Unis par MedImmune, FluMist quadrivalent® ne devrait pas être administré à des personnes présentant des réactions allergiques graves à l'une des composantes du vaccin, ou après une dose précédente de tout vaccin antigrippal. En outre, FluMist ne devrait pas être administré à des enfants âgés de moins de 18 ans recevant un traitement par l'aspirine, à tout enfant âgé de moins de 5 ans présentant une respiration sifflante chronique, ou aux personnes immunodéprimées de tout âge ⁽⁷⁰⁾. Selon

le CCNI, le VVAI peut être administré à des enfants de 24 mois et plus, mais « ne doit pas être administré en cas d'asthme grave (personne recevant actuellement une dose orale ou une dose élevée de glucocorticostéroïdes par inhalation ou présentant un sifflement actif), ni aux personnes présentant un sifflement pour lequel ils ont reçu un traitement dans les sept jours précédant la vaccination » ⁽⁷⁷⁾.

III.10 Conclusions pour les vaccins antigrippaux vivants atténués

Il a été montré que le VVAI quadrivalent était non inférieur au VVAI trivalent, dans les études menées auprès d'adultes de moins de 50 ans et chez des enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans. Le profil d'innocuité des VVAI quadrivalents était substantiellement similaire à celui des formulations des VVAI trivalents, la plainte la plus commune après l'administration du vaccin étant l'écoulement nasal, les maux de tête, les maux de gorge et la fatigue.

IV. ADMINISTRATION CONCOMITANTE D'AUTRES VACCINS

Aucune étude n'a examiné l'administration concomitante de VQAI ou de VVAI quadrivalents avec d'autres vaccins. En ce qui concerne les produits homologués pour les États-Unis, selon les fiches de renseignements de fabricants des vaccins antigrippaux Fluzone quadrivalent®, Fluarix quadrivalent® et Flulaval quadrivalent®, ces vaccins ne devraient jamais être mélangés dans la même seringue avec d'autres vaccins ⁽⁷¹⁻⁷³⁾. GlaxoSmithKline mentionne également que les données sont insuffisantes pour évaluer l'administration concomitante de Fluarix ou de Flulaval avec d'autres vaccins, mais précise que si cela est nécessaire, les vaccins devraient être administrés à des sites différents ^(71, 72).

V. LACUNES EN MATIÈRE DE DONNÉES PROBRANTES

Les lacunes les plus évidentes sont le manque de données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins. L'efficacité chez les enfants du VQAI a été signalée dans le cadre d'une seule étude, alors que toutes les autres études ont mis l'accent sur les enjeux de l'immunogénicité et de l'innocuité des vaccins quadrivalents. En outre, les études examinées ont été menées auprès de populations en santé, ce qui limite la capacité de généraliser les résultats. Bien qu'il existe des données suffisantes au sujet de l'efficacité réelle et de l'innocuité des formulations trivalentes pour les femmes enceintes et les mères allaitantes, ainsi que pour les personnes présentant des troubles liés à l'immunodépression, il y a un manque de données probantes au sujet des formulations quadrivalentes. L'innocuité et l'efficacité réelle du VVAI n'ont pas été établies chez les femmes enceintes, les femmes qui allaitent, les personnes âgées et les enfants âgés de moins de 2 ans.

VI. ANALYSE/SOMMAIRE

Selon les études que nous avons examinées, les séroréactions induites par l'ajout d'un quatrième antigène n'ont pas diminué la réponse du corps aux trois autres antigènes, comme le montrent des réponses similaires aux vaccins trivalents et quadrivalents aux antigènes

communs. En outre, les personnes recevant un quatrième antigène ont présenté des niveaux nettement accrus de séroprotection et de séroconversion contre la seconde lignée B. Cette constatation s'est avérée uniforme pour tous les groupes d'âge et pour les différents types de vaccins, dont le VAI et le VVAI. Le profil d'innocuité des vaccins quadrivalents est comparable à celui des vaccins trivalents, des proportions similaires de personnes signalant des effets indésirables après la vaccination.

VII. RÉFÉRENCES

- (1) Belshe, R.B. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine* 28, D45-D53 (2010).
- (2) Belshe, R.B., Coelingh, K., Ambrose, C.S., Woo, J.C. & Wu, X. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine* 28, 2149-56 (2010).
- (3) McCullers, J.A., Saito, T. & A.R., I. Multiple genotypes of influenza B virus circulated between 1979 and 2003. *J Virol* 78, 12817-28 (2004).
- (4) Bandell, A., Woo, J. & Coelingh, K. Protective efficacy of live-attenuated influenza vaccine (multivalent, Ann Arbor strain): a literature review addressing interference. *Expert Review of Vaccines* 10, 1131-41 (2011).
- (5) Toback, S.L., Levin, M.J., Block, S.L., Belshe, R.B., Ambrose, C.S. & Falloon, J. Quadrivalent Ann Arbor strain live-attenuated influenza vaccine. *Expert review of vaccines* 11, 1293-303 (2012).
- (6) Reed, C., Meltzer, M.I., Finelli, L. & Fiore, A. Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. *Vaccine* 30, 1993-8 (2012).
- (7) McCullers, J.A. & Huber, V.C. Correlates of vaccine protection from influenza and its complications. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 8, 34-44 (2012).
- (8) Traynor, K. First quadrivalent flu vaccine approved. *Am J Health Syst Pharm* 69, 538 (2012).
- (9) Chappelle, R. *FDA approves first quadrivalent vaccine to prevent seasonal influenza.* <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm294057.htm>> (2012). Consulté le 29 septembre 2013.
- (10) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)—United States, 2012-13 influenza season. *MMWR – Morbidity & Mortality Weekly Report* 61, 613-8 (2012).
- (11) ASPC. *L'influenza.* <<http://www.phac-aspc.gc.ca/influenza/index-fra.php>> (2013). 2013.
- (12) OMS. *La grippe.* <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs211/fr/>> (2003). 2013.
- (13) NCIIRD. *Types of Influenza Viruses.* <<http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>> (2012). 2013.
- (14) Barr, I.G. & Jelley, L.L. The coming era of quadrivalent human influenza vaccines: Who will benefit? *Drugs* 72, 2177-85 (2012).
- (15) Ambrose, C.S. & Levin, M.J. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 8, 18-25 (2012).
- (16) OMS. *Influenza.* <<http://www.who.int/immunization/topics/influenza/en/>> (2008). 2013.
- (17) OMS. *Vaccins antigrippaux : Note d'information de l'OMS. Vol. 33* 279-87 (Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse, 2005).
- (18) Agence de la santé publique du Canada. *Surveillance de l'influenza.* (Ottawa, Ont., 2002-2013).

- (19) Loeb, M. *et al.* Longitudinal study of influenza molecular viral shedding in Hutterite communities. *The Journal of Infectious Diseases* 206, 1078-84 (2012).
- (20) Thompson, W.W. *et al.* Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 289, 179-86 (2003).
- (21) Centers for Disease Control & Prevention. *United States surveillance data: 1997-1998 through 2009-2010 seasons*. <<http://www.cdc.gov/flu/weekly/ussurvdata.htm>> (2013).
- (22) Heinonen, S., Slivennoinen, H., Lehtinen, P., Vainonpaa, R., Ziegler, T. & Heikkinen, T. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in children aged 9 months to 3 years: an observational cohort study. *Lancet Infectious Diseases* 11, 23-9 (2011).
- (23) Silvennoinen, H., Peltola, V., Lehtinen, P., Vainonpaa, R. & Heikkinen, T. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *Pediatr Infect Dis J* 28, 372-5 (2009).
- (24) Ohmit, S.E. *et al.* Influenza vaccine effectiveness in the community and household. *Clin Infect Dis* 56, 1363-9 (2013).
- (25) Monto, A.S. *et al.* Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines. *N Engl J Med* 361, 1260-7 (2009).
- (26) Tsai, H.-P., Kuo, P.-H., Liu, C.-C. & Wang, J.-R. Respiratory viral infections among pediatric inpatients and outpatients in Taiwan from 1997 to 1999. *J Clin Microbiol* 39, 111-8 (2001).
- (27) Paiva, T.M. *et al.* Evolutionary pattern of reemerging influenza B/Victoria lineage viruses in Sao Paula, Brazil, 1996-2012: implications for vaccine composition. *J Med Virol* 85, 1983-9 (2013).
- (28) Skowronski, D.M. *et al.* Randomized controlled trial of dose response to influenza vaccine in children aged 6 to 23 months. *Pediatrics* 128, e279-e89 (2011).
- (29) Skowronski, D.M. *et al.* Influenza B/Victoria antigen induces strong recall of B/Yamagata but lower B/Victoria response in children primed with two doses of B/Yamagata. *Pediatr Infect Dis J* 30, 833-9 (2011).
- (30) Skowronski, D.M. *et al.* Component-specific effectiveness of trivalent influenza vaccine as monitored through a sentinel surveillance network in Canada, 2006-2007. *Journal of Infectious Diseases* 199, 168-79 (2009).
- (31) Skowronski, D.M. *et al.* A Sentinel Platform to Evaluate Influenza Vaccine Effectiveness and New Variant Circulation, Canada 2010-2011 Season. *Clin Infect Dis* 55, 332-42 (2012).
- (32) Janjua, N.Z. *et al.* Estimates of Influenza Vaccine Effectiveness for 2007-2008 From Canada's Sentinel Surveillance System: Cross-Protection Against Major and Minor Variants. *Journal of Infectious Diseases* 205, 1858-68 (2012).
- (33) Skowronski, D.M. *et al.* Estimating vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza using a sentinel physician network: Results from the 2005-2006 season of dual A and B vaccine mismatch in Canada. *Vaccine* 25, 2842-51 (2007).
- (34) Tricco, A.C. *et al.* Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 11, (2013).
- (35) Lo, Y.C. *et al.* Surveillance and Vaccine Effectiveness of an Influenza Epidemic Predominated by Vaccine-Mismatched Influenza B/Yamagata-Lineage Viruses in Taiwan, 2011-12 Season. *PLoS ONE* 8, (2013).

- (36) Chan, P.K.S. *et al.* Influenza B lineage circulation and hospitalization rates in a subtropical city, Hong Kong, 2000-2010. *Clin Infect Dis* 56, 677-84 (2013).
- (37) Schanzer, D.L., Sevenhuysen, C., Winchester, B. & Mersereau, T. Estimating Influenza Deaths in Canada, 1992-2009. *PLoS ONE* 8, e80481 (2013).
- (38) Schanzer, D.L., Langley, J.M. & Tam, T.W.S. Hospitalization attributable to influenza and other viral respiratory illnesses in Canadian children. *Pediatr Infect Dis J* 25, 795-800 (2006).
- (39) Schanzer, D.L., Langley, J.M. & Tam, T.W.S. Role of influenza and other respiratory viruses in admission of adults to Canadian hospitals. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 2, 1-8 (2008).
- (40) Dao, C.N. *et al.* Adult Hospitalizations for Laboratory-Positive Influenza during the 2005-2006 through 2007-2008 Seasons in the United States. *Journal of Infectious Diseases* 202, 881-8 (2010).
- (41) Cohen, S.A., Klassen, A.C., Ahmed, S., Agree, E.M., Louis, T.A. & Naumova, E.N. Trends for influenza and pneumonia hospitalization in the older population: age, period and cohort effects. *Epidemiol Infect* 138, 1135-45 (2010).
- (42) Proff, R., Gershman, K., Lezotte, D. & Nyquist, A.-C. Case-based surveillance of influenza hospitalizations during 2004-2008, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 15, 892-8 (2009).
- (43) Agence de la santé publique du Canada. Underlying conditions associated with influenza B related hospital admissions: results of surveillance networks in Canada. (éd. Coleman, B.L.) (Agence de la santé publique du Canada, Ottawa, Ont., 2013).
- (44) Roberts, A. *et al.* Laboratory confirmed influenza associated hospitalizations among children in the metropolitan Toronto and Peel region by active surveillance, 2004-2005. *Can Commun Dis Rep* 32, 203-7 (2006).
- (45) Kuster, S.P. *et al.* When should a diagnosis of influenza be considered in adults requiring intensive care unit admission? Results of population-based active surveillance in Toronto. *Crit Care Clin* 15, R182 (2011).
- (46) Cheng, A.C. *et al.* Influenza vaccine effectiveness against hospitalization with confirmed influenza in the 2010-11 seasons: a test-negative observational study. *PLoS One* 8, (2013).
- (47) Aymard, M., Valette, M., Luciani, J. & the Sentinel Physicians from GIRAP. Burden of influenza in children: preliminary data from a pilot survey network on community diseases. *Pediatr Infect Dis J* 22, S211-S114 (2003).
- (48) Ploin, D. *et al.* Influenza burden in febrile infants and young children in a pediatric emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 26, 142-7 (2007).
- (49) Schanzer, D.L., Tam, T.W.S., Langley, J.M. & Winchester, B.T. Influenza-attributable deaths, Canada 1990-1999. *Epidemiol Infect* 135, 1109-16 (2007).
- (50) Kwong, J.C. *et al.* The impact of infection on population health: results of the Ontario burden of infectious diseases study. *PLoS One* 7, (2012).
- (51) Glezen, W.P., Schmier, J.K., Kuehn, C.M., Ryan, K.J. & Oxford, J. The Burden of Influenza B: A Structured Literature Review. *Am J Public Health* 103, e43-e51 (2013).
- (52) Wong, K.K. *et al.* Influenza-Associated Pediatric Deaths in the United States, 2004-2012. *Pediatrics*, (2013).

- (53) Harris, P.R. *et al.* Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: A review of the process. *Am J Prev Med* 20, 21-35 (2001).
- (54) Beran, J., Peeters, M., Dewe, W., Raupachova, J., Hobzova, L. & Devaster, J.M. Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated influenza vaccine: A randomized, controlled trial in adults. *BMC Infectious Diseases* 13, (2013).
- (55) Langley, J.M. *et al.* Immunogenicity and Safety of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Candidate: A Phase III Randomized Controlled Trial in Children. *J Infect Dis* 208, 544-53 (2013).
- (56) Domachowske, J.B. *et al.* A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3-17 years. *Journal of Infectious Diseases* 207, 1878-87 (2013).
- (57) GlaxoSmithKline. Efficacy study of GSK Biologicals' quadrivalent influenza vaccine, GSK2282512A, (FLU Q-QIV) when administered in children. In: *ClinicalTrials.gov* (National Institutes of Health, USA, 2013).
- (58) Greenberg, D.P., Robertson, C.A., Landolfi, V.A., Bhaumik, A., Senders, S.D. & Decker, M.D. Safety and immunogenicity of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in children 6 months through 8 years of age. *The Pediatric Infectious Disease Journal* publié en ligne avant impression, (2014).
- (59) Greenberg, D.P., Robertson, C.A., Noss, M.J., Blatter, M.M., Biedenbender, R. & Decker, M.D. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. *Vaccine* 31, 770-6 (2013).
- (60) GlaxoSmithKline. Immunogenicity, reactogenicity and safety of GSK Biologicals' quadrivalent influenza vaccine FLU Q-QIV (GSK2282512A) when administered intramuscularly to adults 18 years of age and older. In: *ClinicalTrials.gov* (National Institutes of Health, USA, 2012).
- (61) Kieninger, D. *et al.* Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged ≥ 18 years. *BMC Infectious Diseases* 13, (2013).
- (62) Sanofi Pasteur. Safety and immunogenicity trial among adults administered quadrivalent influenza vaccine: NCT01218646. In: *ClinicalTrials.gov* (USA, 2013).
- (63) Schneider, M.M.E., Sprenger, M.J.W., Hoepelman, I.M., Van Der Graaf, Y. & Borleffs, J.C.C. Antibody response to tetravalent influenza subunit vaccine in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Int J Antimicrob Agents* 6, 195-200 (1996).
- (64) Pépin, S., Donazzolo, Y., Jambrecina, A., Salamand, C. & Saville, M. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. *Vaccine* 31, 5572-8 (2013).
- (65) GlaxoSmithKline. A study of immunogenicity and safety of GSK Biologicals' influenza vaccine FLU-Q-QIV in adults aged 18 years and older (NCT01440387). In: *ClinicalTrials.gov* (National Institutes of Health, USA, 2013).
- (66) Block, S.L. *et al.* Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 31, 745-51 (2012).
- (67) Block, S.L., Yi, T., Sheldon, E., Dubovsky, F. & Falloon, J. A randomized, double-blind noninferiority study of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in adults. *Vaccine* 29, 9391-7 (2011).

- (68) MedImmune. *A randomized, partially blind active controlled study to evaluate the immunogenicity of MEDI8662 in adults 18-49 years of age.* <www.clinicaltrials.gov> (2013). Consulté le 15 septembre 2013.
- (69) Jain, V.K. *et al.* Vaccine for Prevention of Mild and Moderate-to-Severe Influenza in Children. *N Engl J Med* 369, 2481-91 (2013).
- (70) MedImmune. Highlights of prescribing information – FluMist quadrivalent (influenza vaccine, live, intranasal) 2013-2014 formula. (MedImmune, Maryland, USA, 2013).
- (71) GlaxoSmithKline. Highlights of prescribing information – Fluarix quadrivalent (Influenza virus vaccine) 2013-14 formula. (Dresden, Germany, 2013).
- (72) GlaxoSmithKline. Highlights of prescribing information – FluLaval quadrivalent (influenza virus vaccine), 2013-14 formula. (Research Triangle Park, NC, 2013).
- (73) Sanofi Pasteur. Highlights of prescribing information – Fluzone Quadrivalent (influenza virus vaccine) 2013-14 formula. (Sanofi Pasteur, Pennsylvania, USA, 2013).
- (74) Center for Biologics Evaluation and Research. *Guidance for industry: clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines.* <<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm091990.pdf>> (2007). 2013.
- (75) Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines. (ed. Human Medicines Evaluation Unit) (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London, UK, 1997).
- (76) Comité consultatif national de l'immunisation. Modification du libellé concernant la recommandation du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) concernant l'administration du vaccin vivant atténué contre l'influenza chez les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans en bonne santé. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 39, 1-2 (2013).
- (77) Comité consultatif national de l'immunisation. Recommandations relatives à l'utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué (FluMist®) : Déclaration complémentaire sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 37, 1-77 (2011).
- (78) Ambrose, C.S., Levin, M.J. & Belshe, R.B. The relative efficacy of trivalent live attenuated and inactivated influenza vaccines in children and adults. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 5, 67-75 (2011).

ANNEXE A : TERMES DE RECHERCHE

Tableau A-1. Termes de recherche pour l'examen documentaire systématique des vaccins antigrippaux quadrivalents

	Base de données	Medline (n = 146)	Embase (n = 205)	Web of Science (n = 474)
MOTS-CLÉS ET LIMITES	1. Influenza vaccine	exp Influenza Vaccines/ ou influenza vaccin*.mp.	exp influenza vaccine/ ou exp influenza vaccination/	
	2. Influenza	influenza.mp. ou exp Influenza, Human/ ou "influenza".m_titl.	exp Influenza virus B/ ou exp influenza A/ ou exp Influenza virus/ ou exp Influenza virus A/ ou exp Influenza virus A H3N2/ ou exp influenza B/ ou influenza.mp. ou exp influenza/ ou exp seasonal influenza/ ou exp "influenza A (H2N2)"/ ou exp Influenza virus A H1N1/ ou exp "influenza A (H1N1)"/ ou exp "influenza A (H3N2)"/ ou exp Asian influenza/ ou influenza.m_titl.	[(TS=(influenza) OU TI=(influenza)]
	3. Vaccine	exp Vaccines/ ou vaccin*.mp. ou exp Viral Vaccines/ ou exp Mass Vaccination/ ou exp Immunization Programs/ ou immuni*.mp. ou "immuni*".m_titl. ou "vaccin*".m_titl.	exp vaccine/ ou vaccin*.mp. ou exp vaccination/ ou "vaccin*".m_titl. ou exp immunity/ ou exp vaccination/ ou exp immunization/ ou immuni*.mp. ou "immuni*".m_titl.	[TS=(vaccin* OU immuni*) OU TI=(vaccin* OU immuni*)]
	4. Quadrivalent	quadrivalent.mp. OU quadrivalent.m_titl. OU multivalent.mp. OU multivalent.m_titl. OU tetravalent.mp. OU tetravalent.titl. OU polyvalent.mp. OU polyvalent.titl. OU four strain\$.mp	quadrivalent.mp. OU quadrivalent.m_titl. OU multivalent.mp. OU multivalent.m_titl. OU tetravalent.mp. OU tetravalent.m_titl. OU polyvalent.mp. OU polyvalent.m_titl. OU four strain\$.mp.	[TS=(quadrivalent OU multivalent OU tetravalent OU polyvalent OU four strain) OU TI=(quadrivalent OU multivalent OU tetravalent OU polyvalent OU four strain)]
	5. Population	Humans	Human	
	6. Dates	Pas de limites de DATE de recherche	Pas de limites de DATE de recherche	Pas de limites de DATE pour la plus récente
	7. Termes booléens	([1 OU (2 ET 3)] ET 4) se limitant à 5	([1 OU (2 ET 3)] ET 4) se limitant à 5	(2 ET 3 ET 4)

ANNEXE B : STRATÉGIE DE RECHERCHE

Tableau B-1. Stratégies de recherche pour l'examen documentaire systématique des vaccins antigrippaux quadrivalents

Medline

Numéro	Recherches	Résultats
1	exp Influenza Vaccines/ ou influenza vaccin*.mp.	18 669
2	influenza.mp. ou exp Influenza, Human/ ou "influenza".m_titl.	77 813
3	exp Vaccines/ ou vaccin*.mp. ou exp Viral Vaccines/ ou exp Mass Vaccination/ ou exp Immunization Programs/ ou immuni*.mp. ou "immuni*".ti. ou "vaccin*".ti.	504 847
4	quadrivalent.mp. ou quadrivalent.ti. ou multivalent.mp. ou multivalent.ti. ou tetravalent.mp. ou tetravalent.ti. ou polyvalent.mp. ou polyvalent.ti. ou four strain\$.mp.	15 216
5	1 ou (2 et 3)	28 215
6	4 et 5	225
7	Se limitant à 6 pour les humains	146

EMBASE

Numéro	Recherches	Résultats
1	exp influenza vaccine/ ou exp influenza vaccination/	27 155
2	exp Influenza virus B/ ou exp influenza A/ ou exp Influenza virus/ ou exp Influenza virus A/ ou exp Influenza virus A H3N2/ ou exp influenza B/ ou influenza.mp. ou exp influenza/ ou exp seasonal influenza/ ou exp "influenza A (H2N2)"/ ou exp Influenza virus A H1N1/ ou exp "influenza A (H1N1)"/ ou exp "influenza A (H3N2)"/ ou exp Asian influenza/ ou influenza.ti.	100 908
3	exp vaccine/ ou vaccin*.mp. ou exp vaccination/ ou "vaccin*".ti. ou exp immunity/ ou exp vaccination/ ou exp immunization/ ou immuni*.mp. ou "immuni*".ti.	1 947 971
4	quadrivalent.mp. ou quadrivalent.ti. ou multivalent.mp. ou multivalent.ti. ou tetravalent.mp. ou tetravalent.ti. ou polyvalent.mp. ou polyvalent.ti. ou four strain\$.mp.	17 048
5	1 ou (2 et 3)	50 085
6	4 et 5	343
7	Se limitant à 6 pour les humains	205

Web of Science

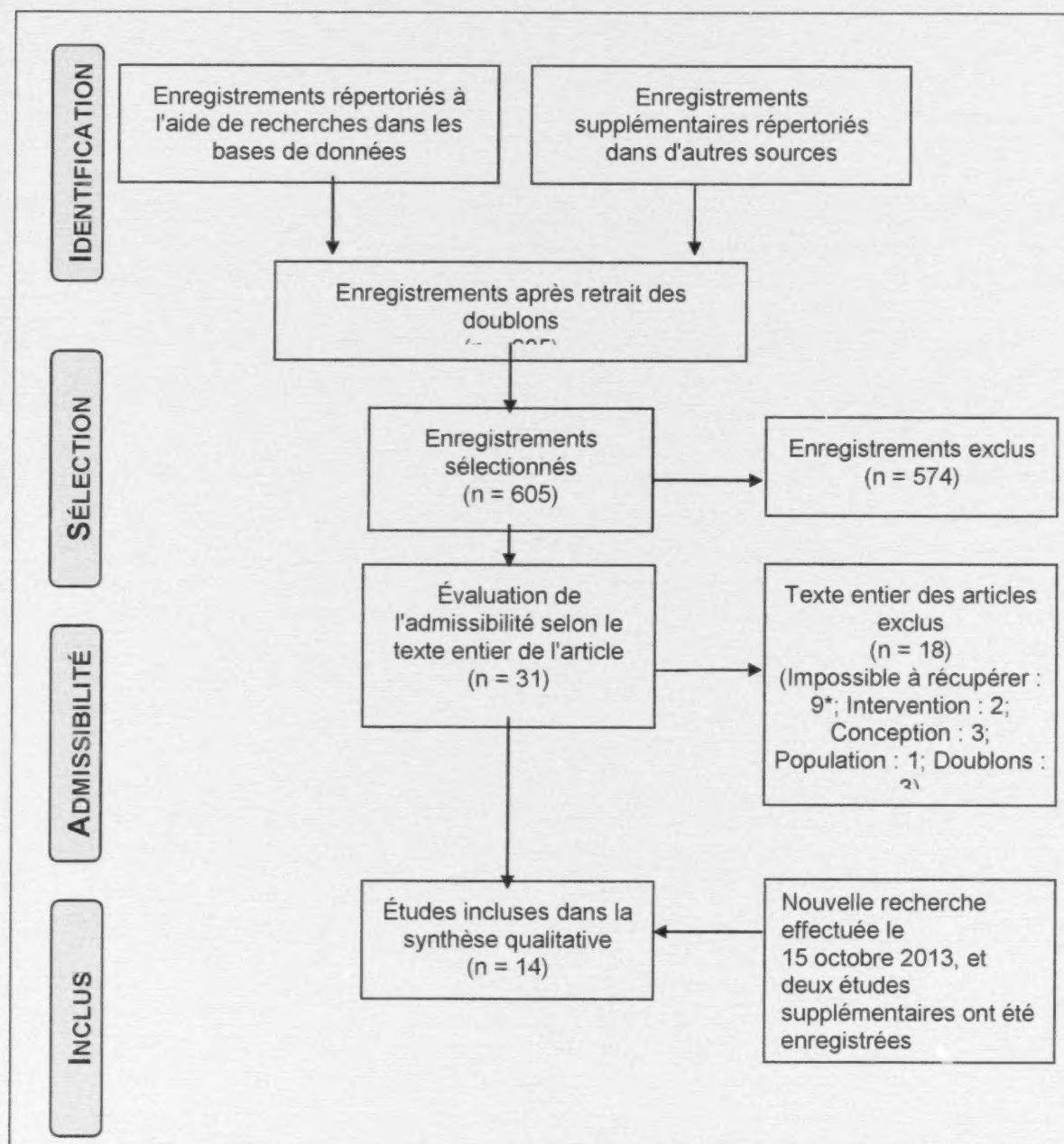
Numéro	Recherches	Résultats
N° 1	[TS=(influenza)] OU [TI=(influenza)] <i>Bases de données=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Période =Toutes les années</i>	69 880
N° 2	[TS=(vaccin* OU immuni*)] OU [TI=(vaccin* OU immuni*)] <i>Bases de données=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Période =Toutes les années</i>	391 888
N° 3	[TS=(quadrivalent OU multivalent OU tetravalent OU polyvalent OU four strain)] OU [TI=(quadrivalent OU multivalent OU tetravalent OU polyvalent OU four strain)] <i>Bases de données=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Période =Toutes les années</i>	73 645
N° 4	N° 3 ET n° 2 ET n° 1 <i>Bases de données = SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Période = Toutes les années</i>	474

ÉGALEMENT : Recherche dans clinicaltrials.gov avec l'expression « quadrivalent influenza » (n=21)

ANNEXE C : ORGANIGRAMME D'ATTRITION

Figure C-1 : Organigramme d'étude sur l'attrition

Efficacité, immunogénicité et innocuité du vaccin quadrivalent chez les enfants et les adultes



ANNEXE D : DÉFINITION POUR LES TABLEAUX RELATIFS À L'EFFICACITÉ, À L'IMMUNOGÉNÉICITÉ ET À L'INNOCUITÉ

Tableau D1 : Définition de la qualité générale de l'étude

Bonne	Étude (notamment les méta-analyses ou les examens systématiques) répondant bien à tous les critères propres à la méthodologie*.
Passable	Étude (notamment les méta-analyses ou les examens systématiques) ne répondant pas (ou du moins pas clairement) à au moins un critère propre à la méthodologie*, mais n'ayant pas de « lacune majeure » connue.
Médiocre	Étude (notamment les méta-analyses ou les examens systématiques) ayant au moins une « lacune majeure » propre à la méthodologie ou une accumulation de lacunes moins importantes ne permettant pas de formuler des recommandations à partir des résultats de l'étude.

VIII. LISTE DES ABRÉVIATIONS

<i>Abréviation</i>	<i>Terme</i>
B/Vic	Grippe B, lignée Victoria
B/Yam	Grippe B, lignée Yamagata
EIG	Effets indésirables graves
EIM	Effet indésirable nécessitant une intervention médicale
EINS	Effets indésirables non sollicités
FATMG	Facteur d'augmentation des TMG – TMG après le vaccin/TMG avant le vaccin (également le facteur de séroconversion)
ID	intradermique
IM	Intramusculaire
MG	médecin généraliste
MRA	maladie respiratoire aiguë
NI	non indiqué
RTMG	ratio des titres moyens géométriques (p. ex. TMG quadrivalent/TMG trivalent)
Séroconversion	Proportion de participants ayant un titre négatif ($\leq 1:10$) avant la vaccination et $\geq 1:40$ après la vaccination OU une augmentation importante du titre de l'IH (facteur de 4) entre le titre avant la vaccination et le titre après la vaccination.
Séroprotection	Proportion des participants avec un titre d'IH $\geq 1:40$ après la vaccination
SG	syndrome grippal
Titres de l'inhibition l'hémagglutination (IH)	test sérologique mesurant les titres d'anticorps sériques pour chaque antigène (souche) grippal.
TMG (titre moyen géométrique des anticorps)	mesure du titre d'anticorps sériques
VQAI	vaccin quadrivalent antigrippal inactivé (également appelé VQI)

vs

versus

VTAI

vaccin trivalent antigrippal inactivé (anciennement appelé VTI)

VVAI quadrivalent

vaccin antigrippal quadrivalent vivant atténué (également appelé VVAI-Q)

VVAI trivalent

vaccin antigrippal trivalent vivant atténué (également appelé VVAI)

CRITÈRES SÉROLOGIQUES POUR L'ÉVALUATION DES VACCINS ANTIGRIPPAUX

A) Comité des spécialités pharmaceutiques (Europe)

Satisfait à au moins une des trois mesures, pour chaque souche du vaccin, conformément aux recommandations pour les vaccins antigrippaux (Committee for Proprietary Medicinal Products, 1997)

Pour les personnes âgées de 18 à 60 ans :

- 1) Séroconversion ou augmentation importante des titres d'anticorps de plus de 40 % des participants OU
- 2) Hausse de la moyenne géométrique de plus de 2,5 OU
- 3) Séroprotection de plus de 70 % des participants

Pour les personnes de plus de 60 ans :

- 1) Séroconversion ou augmentation importante des titres d'anticorps de plus de 30 % des participants OU
- 2) Hausse de la moyenne géométrique de plus de 2 OU
- 3) Séroprotection de plus de 60 % des participants

Enfants de moins de 18 ans :

Aucun de ces critères n'existe

Remarque : Ces critères ne peuvent pas être utilisés pour évaluer l'immunogénicité du VVAI.

B) Department of Health And Human Services (États-Unis) (Centre For Biologics Evaluation and Research)

Population de moins de 65 ans et d'enfants :

- 1) La limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour le pourcentage des sujets atteignant la séroconversion d'anticorps IH doit atteindre ou dépasser 40 %.
- 2) La limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour le pourcentage des sujets atteignant un titre d'anticorps IH supérieur ou égal à 1:40 doit atteindre ou dépasser 70 %.

Pour les personnes âgées de 65 et plus :

- 1) La limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour le pourcentage des sujets atteignant la séroconversion d'anticorps IH doit atteindre ou dépasser 30 %.
- 2) La limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour le pourcentage des sujets atteignant un titre d'anticorps IH supérieur ou égal à 1:40 doit atteindre ou dépasser 60 %.

Non-infériorité de l'immunogénicité du vaccin

Department of Health and Human Services (États-Unis) (Centre for Biologics Evaluation and Research)

Pour évaluer la non-infériorité d'un nouveau vaccin en le comparant à un vaccin autorisé :
(Center for Biologics Evaluation and Research, 2007)

- 1) le ratio des TMG (trivalent/quadrivalent) après le vaccin a une limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % de moins de 1,5 [OU le ratio quadrivalent/trivalent a une limite inférieure supérieure à 0,67] ET
- 2) la différence des taux de séroconversion (trivalent – quadrivalent) a une limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral de 95 % de moins de 10 points de pourcentage.

ANNEXE E : RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES LIÉES À L'EFFICACITÉ POTENTIELLE ET RÉELLE DES VACCINS ANTIGRIPPAUX QUADRIVALENTS

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'immunogénicité (IC de 95 %) *Différence significative	Quality of Evidence
Vaccin antigrippal inactivé – Enfants					
Jain VK, Rivera L, Zaman K <i>et al.</i> Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. <i>NEJM</i> 2013; 369(26):2481-2491. <i>ClinicalTrials.gov</i> . (NCT01218308)	Nom : Vaccin antigrippal quadrivalent GSK2282512A Fabricant : GlaxoSmithKline Dose : 15 µg; 0,5 mL (sensibilisé : 1; non sensibilisé : 2) Administration : IM Détails : à virion fragmenté inactif, A/H1N1/California/7/09 A/H3N2/Victoria/210/09 B/Vic/Brisbane/60/08 B/Yam/Florida/4/06 Saison : déc. 2010 à oct. 2011 Autre vaccin : Havrix (vaccin contre l'hépatite A); 0,5 mL/dose	ECR, phase III, à double insu, multicentrique	Âge : 3 à 8 ans; moyenne (ÉT) : 5,4 (1,65) Sexe : 51,7 % d'hommes Pays : Bangladesh, République dominicaine, Honduras, Liban, Panama, Philippines, Turquie et Thaïlande Milieu : Multicentrique Nombre de participants : Vaccin : 2 584 Hépatite A : 2 584 Critères d'inclusion : Enfants en santé	Suivi : actif, 6 mois (jour 14 à 180) Syndrome grippal (37, 8°C et plus et au moins un des symptômes : toux, mal de gorge, écoulement nasal ou congestion nasale) (vaccin antigrippal [VQI] vs Havrix [hép. A]) 422 (16,3 %) vs 507 (19,6 %); NS Grippe A ou B confirmée par RT-PCR (écouvillons nasaux et de la gorge avec syndrome grippal); (VQI vs hép. A) Taux d'attaque : 62 (2,4 %) vs 148 (5,7 %) RR : 0,42 Efficacité (générale) du vaccin : 59,3 % (45,2; 69,7) Efficacité du vaccin, par souche (selon le protocole) A/H1N1 55,6 (21,3; 74,9) A/H3N2 57,6 (28,5; 74,9) B/Vic. 47,2 (12,4; 68,2) B/Yam. 100 (~ , 100)	Rank : I Quality : Good

TA : taux d'attaque; RR : risque relatif; EV : efficacité du vaccin; SG : syndrome grippal; IM : intramusculaire; VVAI : vaccin antigrippal vivant atténué; VQAI : vaccin (antigrippal) quadrivalent inactivé; RCP : réaction en chaîne de la polymérase; ECR : essai comparatif randomisé; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

ANNEXE F : RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES LIÉES À L'IMMUNOGÉNÉICITÉ DES VACCINS ANTIGRIPPAUX QUADRIVALENTS

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'immunogénicité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
Vaccins antigrippaux inactivés – Adultes					
Beran J, Peeters M, Dewe W <i>et al.</i> Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, controlled trial in adults. <i>BMC Infect Dis</i> , 2013; 13:224-234. (NCT00714285)	Nom : Vaccin antigrippal quadrivalent (VQAI) Fabricant : GlaxoSmithKline Dose : 0,5 mL Administration : IM Détails : virion fragmenté inactif <u>sans adjuvant</u> , 15 µg de HA : A/H1N1/Solomon Islands/03/2006 A/H3N2/Wisconsin/67/2005 B/Vic/Malaysia/2506/2004 B/Yam/Jiangsu/10/2003 Saison : 2007-2008 Autre vaccin : VTAI Fabricant : GlaxoSmithKline Détails : sans B/Yam	ECR, phase I/II, centre unique, simple insu	Âge : 18 à 59 ans moyenne (ÉT) : 37,6 (12,3) Sexe : 40 % d'hommes Pays : République tchèque Sans adjuvant N^{bre} de participants : VQAI : 104 VTAI : 105	Suivi : 21 jours Séroconversion (augmentation d'un facteur de 4) – <u>VQAI vs VTAI-B/Vic</u> A/H1N1 56,7 (46,7; 66,4) vs 60,0 (50,0; 69,4) A/H3N2 60,6 (50,5; 70,0) vs 59,0 (49,0; 68,5) B/Vic 57,7 (47,6; 67,3) vs 59,0 (49,0; 68,5) B/Yam 76,0 (66,6; 83,8) vs 19,0 (12,0; 27,9)* Séroprotection (≥ 1:40) A/H1N1 92,3 (85,4; 96,6) vs 90,5 (83,2; 95,3) A/H3N2 97,1 (91,8; 99,4) vs 96,2 (90,5; 99,0) B/Vic 97,1 (91,8; 99,4) vs 93,3 (86,7; 97,3) B/Yam 98,1 (93,2; 99,8) vs 63,8 (53,9; 73,0)* FATMG (IC de 95 %) A/H1N1 6,1 (4,6; 8,0) vs 7,3 (5,3; 9,9) A/H3N2 5,5 (4,4; 6,9) vs 5,4 (4,1; 7,0) B/Vic 6,0 (4,7; 7,7) vs 6,9 (5,2; 9,3) B/Yam 9,1 (7,2; 11,5) vs 2,3 (1,9; 2,6)* Non-infériorité – Détails non indiqués, mais non inférieur d'après le texte	Classement : I Qualité : Bonne
	Nom : Vaccin antigrippal quadrivalent <u>à faible dose</u> (LD VQAI-AS) Fabricant : GlaxoSmithKline Dose : 0,5 mL Administration : IM Détails : virion fragmenté inactif <u>avec adjuvant</u> , 5 µg de HA, avec AS03 A/H1N1/Solomon Islands/03/2006 A/H3N2/Wisconsin/67/2005 B/Vic/Malaysia/2506/2004 B/Yam/Jiangsu/10/2003 Saison : 2007-2008 Vaccin de comparaison :		Adjuvant N^{bre} de participants : LD VQAI-AS : 104 LD VTAI-AS : 104 Critères d'inclusion : Adultes en santé	Suivi : 21 jours Séroconversion (VQAI vs VTAI) A/H1N1 57,7 (47,6; 67,3) vs 54,8 (44,7; 64,6) A/H3N2 66,3 (56,4; 75,3) vs 64,4 (54,4; 73,6) B/Vic 65,4 (55,4; 74,4) vs 56,7 (46,7; 66,4) B/Yam 78,8 (69,7; 86,2) vs 26,9 (18,7; 36,5)* Séroprotection (≥ 1:40) A/H1N1 88,5 (80,7; 93,9) vs 93,3 (86,6; 97,3) A/H3N2 98,1 (93,2; 99,8) vs 100 (96,5; 100) B/Vic 97,1 (91,8; 99,4) vs 96,2 (90,4; 98,9) B/Yam 95,2 (89,1; 98,4) vs 75,0 (65,6; 83,0)* Facteur de séroconversion A/H1N1 6,8 (5,0; 9,2) vs 6,9 (5,0; 9,4) A/H3N2 7,4 (5,8; 9,4) vs 6,4 (5,0; 8,3) B/Vic 8,0 (6,1; 10,5) vs 8,1 (5,9; 11,0) B/Yam 8,1 (6,6; 10,0) vs 2,5 (2,1; 3,0)*	

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'immunogénicité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
	VTAI à faible dose avec adjuvant AS-03 Fabricant : GlaxoSmithKline Détails : à l'exclusion de B/Yam			Non-infériorité Détails non indiqués	
Pépin S, Donazzolo Y, Jambrecina <i>et al.</i> Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. <i>Vaccine</i> 2013, 31(47): 5572-5578. Eudra Clinical Trials	Nom : Fluzone quadrivalent Fabricant : Sanofi Pasteur Dose : 0,5 mL, IM Détails : inactif, 15 µg par souche A/H1N1/California/07/2009 A/H3N2/Victoria/210/2009 B/Vic/Brisbane/60/2008 B/Yam/Florida/4/2006 Saison : 2011-2012 Autre vaccin : VTAI Nom : Vaxigrip (2010-2011) Fabricant : Sanofi Pasteur Détails : Souches A comme ci-dessus moins B/Yam VTAI expérimental Fabricant : Sanofi Pasteur Détails : Souches A comme ci-dessus moins B/Vic	ECR, phase III, à double insu, multicentrique	Âge : 18 à 60 ans et plus de 60 ans Sexe : 45 % d'hommes Pays : France et Allemagne N^{bre} de participants : VQAI : 1 112 18 à 60 ans : 556 Plus de 60 ans : 556 VTAI Vaxigrip (B/Vic) 18 à 60 ans : 113 Plus de 60 ans : 113 Expérimental (B/Yam) 18 à 60 ans : 110 Plus de 60 ans : 113 Critères d'inclusion : Exclusion des femmes enceintes et des immunodéprimés	Suivi : 21 jours Séroconversion (VQAI vs VTAI-B/Vic vs VTAI-B/Yam) 18 à 60 ans A/H1N1 72,2 (68,3; 75,9) vs 71,7 (62,4; 79,8) vs 69,1 (59,6; 77,6) A/H3N2 74,5 (70,6; 78,0) vs 77,0 (68,1; 84,4) vs 77,3 (68,3; 84,7) B/Vic 69,2 (65,2; 73,1) vs 61,1 (51,4; 70,1) vs 42,7 (33,3; 52,5) B/Yam 73,2 (70,1; 77,5) vs 46,0 (36,6; 55,6) vs 56,8 (47,0; 66,1) Plus de 60 ans A/H1N1 59,2 (55,0; 63,3) vs 54,9 (45,2; 64,2) vs 68,5 (59,0; 77,0) A/H3N2 56,6 (52,4; 60,8) vs 62,8 (53,2; 71,7) vs 61,6 (51,9; 70,6) B/Vic 46,1 (41,9; 50,4) vs 42,5 (33,2; 52,1) vs 25,9 (18,1; 35,0)* B/Yam 61,2 (57,0; 65,3) vs 23,9 (16,4; 32,8)* vs 56,8 (47,0; 66,1) Séroprotection (≥ 1:40) 18 à 60 ans A/H1N1 96,4 (94,5; 97,8) vs 96,5 (91,2; 99,0) vs 94,5 (88,5; 98,0) A/H3N2 97,1 (95,4; 98,3) vs 97,3 (92,4; 99,4) vs 96,4 (91,0; 99,0) B/Vic 99,5 (98,4; 99,9) vs 99,1 (95,2; 100) vs 94,5 (88,5; 98,0) B/Yam 99,6 (98,7; 100) vs 97,3 (92,4; 99,4) vs 99,1 (95,0; 100) Plus de 60 ans A/H1N1 90,1 (87,3; 92,4) vs 89,4 (82,2; 94,4) vs 91,0 (84,1; 95,6) A/H3N2 93,7 (91,3; 95,6) vs 95,6 (90,0; 98,5) vs 93,8 (87,5; 97,5) B/Vic 97,5 (95,8; 98,6) vs 96,5 (91,2; 99,0) vs 92,0 (85,3; 96,3)	Classement : I Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'immunogénicité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
				B/Yam 99,8 (99,0; 100) vs 91,2 (84,3; 95,7)* vs 100 (96,8; 100) FATMG 18 à 60 ans A/H1N1 14,3 (12,3; 16,6) vs 14,7 (10,5; 20,5) vs 18,1 (12,9; 25,5) A/H3N2 14,6 (12,7; 16,9) vs 19,4 (13,9; 27,2) vs 15,7 (11,5; 21,3) B/Vic 12,2 (10,6; 14,1) vs 12,1 (8,3; 17,6) vs 3,6 (2,9; 4,6)* B/Yam 13,2 (11,5; 15,1) vs 3,9 (3,1; 5,0)* vs 13,1 (9,8; 17,6) Plus de 60 ans A/H1N1 7,7 (6,8; 8,7) vs 6,8 (5,1; 9,1) vs 7,8 (6,0; 10,2) A/H3N2 6,8 (6,0; 7,7) vs 9,0 (6,6; 12,3) vs 8,4 (6,1; 11,5) B/Vic 4,8 (4,3; 5,4) vs 5,0 (3,6; 6,7) vs 2,2 (1,8; 2,7)* B/Yam 7,2 (6,4; 8,1) vs 2,2 (1,8; 2,6)* vs 6,9 (5,1; 9,4) Non-infériorité, RTMG (VTAI + VQAI) tous les âges combinés A/H1N1 1,07 (0,92; 1,25) A/H3N2 0,90 (0,77; 1,04) B/Vic 0,92 (0,78; 1,09) B/Yam 1,06 (0,90; 1,25)	
GSK. A phase IIIA study of immunogenicity and safety of GSK Biologicals' quadrivalent split virion influenza vaccine FLU-Q-QIV in adults aged 18 years and older. <i>ClinicalTrials.gov</i> (NCT01440387) Dernière mise à jour : 5 sept. 2013	Nom : Flulaval Quadrivalent (GSK2282512A) Fabricant : GSK Dose : 0,5 mL, IM Détails : 15 µg/souche A/H1N1/California/07/2009 A/H3N2/Victoria/210/2009 B/Vic/Brisbane/60/2008 B/Yam/Florida/4/2006 Saison : 2011-2012 Autres vaccins : NA (ouvert)	Essai d'efficacité ouvert de phase III	Âge : 18 à 60 ans moyenne (ÉT) 40,9 (13,3) Sexe : 39 % d'hommes Pays : Canada N^{bre} de participants : 56 Critères d'inclusion : Santé stable 18 à 60 ans	Suivi : 21 jours Séroconversion 18 à 60 ans A/H1N1 50 (37, 63) A/H3N2 48 (35, 61) B/Vic 34 (22, 47) B/Yam 36 (24, 49) Plus de 60 ans A/H1N1 62 (49, 74) A/H3N2 59 (46, 71) B/Vic 61 (47, 73) B/Yam 62 (49, 74) Séroprotection (≥ 1:40) 18 à 60 ans A/H1N1 98 (91, 99) A/H3N2 96 (89, 99) B/Vic 100 — B/Yam 100 —	Classement : II-1 Qualité : Passable (ouvert)

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'immunogénicité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
			Âge : Plus de 60 ans moyenne (ÉT) 68,6 (4,7) Sexe : 46 % d'hommes Pays : Canada N^{bre} de participants : 56 Critères d'inclusion : Santé stable 61 ans et plus	Plus de 60 ans A/H1N1 93 (84, 98) A/H3N2 95 (86, 99) B/Vic 98 (84, 98) B/Yam 100 – FATMG 18 à 60 ans A/H1N1 4,8 (3,3; 7,0) A/H3N2 4,8 (3,5; 6,6) B/Vic 3,4 (2,5; 4,6) B/Yam 3,1 (2,4; 4,0) Plus de 60 ans A/H1N1 8,9 (5,8; 13,7) A/H3N2 6,9 (4,7; 10,1) B/Vic 6,2 (4,3; 8,8) B/Yam 6,2 (4,6; 8,4)	
Greenberg PD, Robertson AC, Noss JM <i>et al.</i> Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. <i>Vaccine</i> , 2013; 31:770-776. (NCT00988143)	Nom : Vaccin antigrippal quadrivalent (VQI) Fabricant : Sanofi Pasteur Dose : 0,5 mL, IM Détails : virion fragmenté inactif, 15 µg A/H1N1/Brisbane/59/2007 A/H3N2/Uruguay/716/2007 B/Vic/Brisbane/60/2008 B/Yam/Florida/04/2006 Saison : 2009-2010 Autre vaccin : VTAI pour 2008-2009 ou 2009-2010 Détails : B/Vic ou B/Yam, pas les deux	ECR, phase II, ouverte, multicentrique	Âge : 18 à 89 ans; moyenne (ÉT) : 55,5 (17,7) Sexe (homme) : 33 Pays : États-Unis Nombre de participants : VQAI : 189 18 à 60 ans : 94 Plus de 60 ans : 96 VTAI : B/Vic : 187 18 à 60 ans : 93 Plus de 60 ans : 94 B/Yam : 188 18 à 60 ans : 94 Plus de 60 ans : 94 Critères d'inclusion : Adultes en santé	Suivi : 21 à 28 jours, actif Séroconversion (VQAI vs VTAI-B/Vic vs VTAI-B/Yam) 18 à 60 ans A/H1N1 60 vs 69 vs 63 A/H3N2 67 vs 79 vs 74 B/Vic 89 vs 71 vs 29* B/Yam 60 vs 40 vs 55 Plus de 60 ans A/H1N1 58 vs 42 vs 41 A/H3N2 58 vs 61 vs 53 B/Vic 47 vs 41 vs 11* B/Yam 56 vs 17* vs 33 Séroprotection ($\geq 1:40$) 18 à 60 ans A/H1N1 97 vs 96 vs 99 A/H3N2 96 vs 97 vs 95 B/Vic 89 vs 96 vs 65* B/Yam 60 vs 40* vs 55 Plus de 60 ans A/H1N1 89 vs 84 vs 85 A/H3N2 94 vs 96 vs 94 B/Vic 81 vs 84 vs 60* B/Yam 90 vs 71* vs 88 FATMG 18 à 60 ans	Classement : I Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'immunogénicité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
			adultes de 18 à 89 ans, suite	A/H1N1 5,2 (4,0; 6,8) vs 7,6 (5,6; 10,2) vs 7,3 (5,4; 10) A/H3N2 7,3 (5,5; 9,8) vs 14 (10; 19,6) vs 14,3 (9,8; 20,8) B/Vic 5,2 (4,1; 6,6) vs 6,8 (5,3; 8,8) vs 2,2 (1,8; 2,6)* B/Yam 6,0 (4,7; 7,8) vs 3,2 (2,6; 4,0)* vs 5,5 (4,1; 7,3) Plus de 60 ans A/H1N1 5,0 (4,0; 6,3) vs 2,9 (2,3; 3,5) vs 3,2 (2,6; 4,1) A/H3N2 5,7 (4,3; 7,5) vs 5,2 (4,0; 6,8) vs 6,0 (4,3; 8,4) B/Vic 3,4 (2,8; 4,2) vs 2,8 (2,3; 3,4) vs 1,6 (1,4; 1,8)* B/Yam 4,1 (3,3; 5,1) vs 1,8 (1,5; 2,1)* vs 2,6 (2,2; 3,2) Non-infériorité, RTMG (VTAI + VQAI) tous les âges combinés A/H1N1 0,89 (0,70; 1,12) A/H3N2 1,15 (0,93; 1,42) B/Vic 1,06 (0,87; 1,31) B/Yam 0,90 (0,70; 1,14)	
Kieninger D <i>et al.</i> Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged ≥18 years. <i>BMC Infect Dis</i> , 2013, 13:343. (NCT01204671)	Nom : FLU Q-QIV Fabricant : GlaxoSmithKline Dose : 0,5 mL (15 µg/antigène) Administration : IM Détails : virion fragmenté inactif A/H1N1/California/7/2009 A/H3N2/Victoria/210/2009 B/Vic/Brisbane/60/2008 B/Yam/Florida/4/2006 Saison : 2010-2011 Autre vaccin : VTAI Nom : Fluarix pour 2008-2009 Fabricant : GlaxoSmithKline Détails : B/Vic ou B/Yam, pas les deux	ECR, phase III, partiellement à l'insu, multicentrique	Âge : 18 à 92 ans Médiane : 64 ans Sexe : 43,4 % d'hommes Pays : Allemagne, Espagne, Corée, Taiwan et États-Unis Nombre de participants VQAI : 2 971 VTAI : B/Vic/ 991 B/Yam/ 594 Critères d'inclusion : Adultes en santé	Suivi : 21 jours Séroconversion (VQAI vs VTAI-B/Vic vs B/Yam) A/H1N1 77,5 vs 77,2 vs 80,2 A/H3N2 71,5 vs 65,8 vs 70,0 B/Vic 58,1 vs 55,4 vs 45,6 (NS) B/Yam 67,1 vs 45,6* vs 59,1 Séroprotection (≥ 1:40) A/H1N1 91,3 vs 91,8 vs 92,7 A/H3N2 96,8 vs 95,9 vs 96,8 B/Vic 98,8 vs 98,5 vs 96,1 B/Yam 99,1 vs 97,9 vs 99,6 FATMG A/H1N1 13,7 vs 13,9 vs 14,9 A/H3N2 9,3 vs 7,8 vs 9,5 B/Vic 5,5 vs 5,4 vs 3,6* B/Yam 5,9 vs 3,8* vs 5,8 Non-infériorité – RTMG (VTAI + VQAI; limite supérieure IC < 1,5) A/H1N1 1,07 (0,96; 1,18) A/H3N2 0,98 (0,90; 1,07) B/Vic 0,98 (0,90; 1,07) B/Yam 0,97 (0,89; 1,07) Non-infériorité – Séroconversion (VTAI - VQAI; limite supérieure IC < 10 %) A/H1N1 1,1 % (-2,0; 4,1) A/H3N2 -3,7 % (-7,1; -0,3)	Classement : I Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'immunogénicité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
				B/Vic -2,7 % (-7,3; 1,8) B/Yam -2,7 % (-7,5; 2,0)	
GSK. Immunogenicity, reactogenicity and safety of GSK Biologicals' quadrivalent influenza vaccine FLU Q-QIV (GSK2282512A) when administered intramuscularly to adults 18 years of age and older. <i>ClinicalTrials.gov</i> (NCT01196975) Dernière mise à jour : 21 nov. 2012	Nom : FLU Q-QIV (GSK2282512A) Fabricant : GlaxoSmithKline Dose : 1 dose Administration : IM Détails : virion fragmenté inactif, 15 µg A/H1N1/California/7/2009 A/H3N2/Victoria/210/2009 B/Vic/Brisbane/60/2008 B/Yam/Florida/4/2006 Saison : 2010-2011 Autre vaccin : VTAI Nom : FluLaval Fabricant : GlaxoSmithKline Détails : B/Vic OU B/Yam	ECR, phase III, à double insu, multicentrique	Âge : 18 et plus moyenne (ÉT) 50,1 (19,3) Sexe : 38,7 % d'hommes Pays : États-Unis, Canada et Mexique Nombre de participants : VQAI : 1 246 18 à 60 ans : 775 Plus de 60 ans : 466 VTAI : B/Vic 18 à 60 ans : 127 Plus de 60 ans : 77 B/Yam 18 à 60 ans : 135 Plus de 60 ans : 76 Critères d'inclusion : Adultes en santé	Suivi : 21 jours Séroconversion (VQAI vs VTAI-B/Vic vs VTAI-B/Yam) 18 à 60 ans A/H1N1 79,5 vs 75,6 vs 71,8 % A/H3N2 70,2 vs 77,9 vs 77,0 B/Vic 67,4 vs 60,3 vs 37,8 B/Yam 64,5 vs 41,7 vs 65,2 Plus de 60 ans A/H1N1 66,1 vs 51,9 vs 54,7 A/H3N2 60,3 vs 64,9 vs 59,2 B/Vic 35,0 vs 29,9 vs 14,7 B/Yam 38,6 vs 19,5 vs 25,0 Séroprotection 18 à 60 ans A/H1N1 98,1 vs 98,4 vs 94,1 A/H3N2 93,1 vs 96,1 vs 96,3 B/Vic 97,4 vs 95,3 vs 79,2 B/Yam 99,9 vs 98,4 vs 99,2 Plus de 60 ans A/H1N1 86,5 vs 83,1 vs 72,4 A/H3N2 86,7 vs 85,7 vs 82,9 B/Vic 94,6 vs 93,5 vs 78,9 B/Yam 99,8 vs 97,4 vs 96,0 FATMG 18 à 60 ans A/H1N1 15,8 (14,1; 17,7) vs 12,0 (9,2; 15,6) vs 11,0 (8,6; 14,1) A/H3N2 9,1 (8,3; 10,1) vs 12,2 (9,3; 15,8) vs 12,0 (9,2; 15,6) B/Vic 9,5 (8,5; 10,5) vs 6,8 (5,3; 8,7) vs 3,4 (2,8; 4,1) B/Yam 7,0 (6,3; 7,7) vs 3,2 (2,6; 3,8) vs 6,3 (5,0; 8,0) Plus de 60 ans A/H1N1 7,7 (6,8; 8,7) vs 6,0 (4,3; 8,5) vs 6,2 (4,3; 9,0) A/H3N2 6,0 (5,4; 6,8) vs 8,5 (6,1; 11,8) vs 6,2 (4,5; 8,6) B/Vic 3,3 (2,9; 3,6) vs 2,4 (1,9; 3,0) vs 1,8 (1,4; 2,3) B/Yam 3,2 (3,0; 3,6) vs 1,9 (1,5; 2,3) vs 2,3 (1,8; 2,8) Non-infériorité Détails non indiqués (données sur le site ClinicalTrials.gov)	Classement : I Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'immunogénicité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
Sanofi Pasteur. Safety and immunogenicity trial among adults administered quadrivalent influenza vaccine. <i>ClinicalTrials.gov</i> (NCT01218646) Dernière mise à jour : 13 sept. 2013 Également : Présentation au CCNI de A. Chit, le 18 février 2013	Nom : Fluzone Quadrivalent VQAI Fabricant : Sanofi Pasteur Dose : 0,5 mL, IM Détails : 15 µg/souche A/H1N1/California/07/2009 A/H3N2/Perth/16/2008 B/Vic/Brisbane/60/2008 B/Yam/Florida/4/2006 Saison : 2010-2011 Autre vaccin : VTAI Nom : Fluzone et expérimental Fabricant : Sanofi Pasteur Précisions : 1) FluZone pour 2010-2011 avec souches A ci-dessus et B/Vic uniquement; 2) Expérimental avec souches A ci-dessus et B/Yam uniquement	ECR, phase III, à double insu, multicentrique	Âge : 65 ans et plus moyenne (ÉT) 72,6 (5,6) Sexe : 45 % d'hommes Pays : États-Unis Nombre de participants : VQAI : 220 VTAI : 1) FluZone, B/Vic : 219 2) B/Yam : 225 Critères d'exclusion : Maladie chronique non contrôlée, abus actuel d'alcool ou de drogues	Suivi : 21 jours Séroconversion (VQAI vs VTAI-B/Vic vs VTAI-B/Yam) A/H1N1 65,9 vs 66,7 vs 72,9 A/H3N2 69,1 vs 55,7 vs 62,9 B/Vic 28,6 vs 18,7 vs 8,6* B/Yam 33,2 vs 9,1* vs 31,2 Séroprotection ($\geq 1:40$) A/H1N1 91,4 vs 91,3 vs 91,8 A/H3N2 100 vs 95,4 vs 95,9 B/Vic 77,7 vs 71,7 vs 60,2 B/Yam 73,2 vs 46,1 vs 67,4 FATMG A/H1N1 10,6 vs 10,8 vs 12,8 A/H3N2 9,6 vs 6,0 vs 8,5 B/Vic 2,7 vs 2,0 vs 1,5 B/Yam 3,0 vs 1,5 vs 2,8 Non-infériorité TMG (données : A. Chit) A/H1N1 0,85 (0,67; 1,09) A/H3N2 1,55 (1,25; 1,92) B/Vic 1,27 (1,05; 1,55) – non supérieur B/Yam 1,11 (0,90; 1,37) – supérieur Non-infériorité – Séroconversion (données : A. Chit) A/H1N1 -3,9 (-11,5; 3,6) – inférieur A/H3N2 9,8 (2,0; 17,2) – non inférieur B/Vic 9,9 (2,0; 17,7) – supérieur B/Yam 2,0 (-6,7; 10,6) – supérieur	Classement : I Qualité : Bonne
Schneider, Sprenger, Hoepelman <i>et al.</i> Antibody response to tetravalent influenza subunit vaccine in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. <i>Int J Antimicrob Agents</i> 1996; 6:195-200.	Nom : Vaccin antigrippal tétravalent Fabricant : Solvay-Duphar Dose : 0,5 mL Administration : IM Détails : 15 µg A/H1N1/Singapore/ 6/86 A/H3N2/Beijing/353/ 89 B/Yam/Panama/45/90 B/Vic/Beijing/1/87 Saison : 1991-1992 Placebo/autre vaccin : NA	Essai clinique non randomisé	Âge – moyenne (gamme) : VIH : 39 (24 à 64) Contrôle : 35 (24 à 42) Sexe (%) d'hommes) : VIH : 94,4 Contrôle : 73,7 Pays : Pays-Bas Milieu : clinique Nombre : Séropositifs pour le VIH : 54 En santé : 19	Suivi : 15 à 37 jours Titres IH : Médiane (moyenne) avant et après la vaccination Adultes en santé A/H1N1 5 – 9 (11 – 42) A/H3N2 5 – 24 (11 – 93) B/Vic 12 – 51 (52 – 213) B/Yam 5 – 12 (9 – 58) Séropositifs A/H1N1 5 – 192 (12 – 398) A/H3N2 5 – 106 (7 – 181) B/Vic 68 – 626 (62 – 1583) B/Yam 8 – 96 (24 – 634)	Classement : II-1 Qualité : Passable

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'immunogénicité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
Inactivé – Enfants					
Langley J, Martinez CA, Chatterjee A <i>et al.</i> Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate: a phase III randomized controlled trial in children. <i>J Infect Dis</i> 2013; 208:544-553. (NCT01198756)	Nom : Vaccin antigrippal quadrivalent (VQAI) Fabricant : GlaxoSmithKline Dose : 0,5 mL Administration : IM Détails : virion fragmenté inactif, 15 µg A/H1N1/Brisbane/59/2007 A/H3N2/Uruguay/716/2007 B/Vic/Brisbane/60/2008 B/Yam/Florida/04/2006 Saison : 2009-2010 Vaccin de comparaison : Vaccin antigrippal trivalent Fabricant : GlaxoSmithKline Détails : même que ci-dessus, avec B/Vic ou B/Yam	ECR, phase III, à double insu, multicentrique	Âge : 3 à 17 ans moyenne (ÉT) : 8,9 (4,2) Sexe : 51,5 % d'hommes Pays : Canada, États-Unis, Mexique, Espagne et Taiwan Nombre de participants VQAI : 932; VTAI : B/Vic/ 929 B/Yam/ 932 Critères d'inclusion : santé stable, 3 à 17 ans	Suivi : 28 jours (après la dernière dose) Séroconversion (VQAI vs VTAI-B/Vic vs VTAI-B/Yam) A/H1N1 84,4 (81,8; 86,7) vs 86,8 (84,3; 89,0) vs 85,5 (83,0; 87,8) A/H3N2 70,1 (66,9; 73,1) vs 67,8 (64,6; 70,9) vs 69,6 (66,5; 72,7) B/Vic 74,5 (71,5; 77,4) vs 71,5 (68,4; 74,5) vs 29,9 (26,9; 33,1)* B/Yam 75,2 (72,2; 78,1) vs 41,3 (38,0; 44,6)* vs 73,4 (70,4; 76,3) Séroprotection (≥ 1:40) A/H1N1 96,8 (95,4; 97,9) vs 97,4 (96,1; 98,3) vs 96,6 (95,2; 97,7) A/H3N2 92,9 (91,0; 94,5) vs 92,8 (90,8; 94,4) vs 93,3 (91,4; 94,8) B/Vic 95,4 (93,8; 96,7) vs 96,3 (94,9; 97,5) vs 73,3 (70,3; 76,2)* B/Yam 99,0 (98,1; 99,5) vs 92,4 (90,5; 94,1)* vs 99,4 (98,7; 99,8) FATMG A/H1N1 12,3 (11,3; 13,4) vs 13,3 (12,3; 14,4) vs 14,4 (13,3; 15,7) A/H3N2 7,9 (7,3; 8,6) vs 7,4 (6,8; 8,0) vs 7,8 (7,2; 8,5) B/Vic 10,1 (9,2; 11,1) vs 9,5 (8,6; 10,5) vs 2,6 (2,5; 2,8)* B/Yam 8,9 (8,1; 9,7) vs 3,4 (3,1; 3,6)* vs 8,8 (8,1; 9,6) Non-infériorité RTMG (VTAI + VQAI) A/H1N1 1,15 (1,06; 1,25) A/H3N2 0,99 (0,92; 1,07) B/Vic 0,96 (0,87; 1,07) B/Yam 1,08 (0,99; 1,16) Non-infériorité – Séroconversion (VTAI - VQAI) A/H1N1 1,8 % (-1,0; 4,8) A/H3N2 1,4 % (-5,0; 2,4) B/Vic 3,0 % (-7,2; 1,1) B/Yam 1,8 % (-5,9; 2,3)	Classement : I Qualité : Bonne
		Sous-ensemble : ouvert (VQAI uniquement)	Âge : 6 à 35 mois moyenne (ÉT) : 21 (8,7) Sexe : 52,5 % d'hommes	Ouvert (VQAI UNIQUEMENT) Séroconversion A/H1N1 84,9 (80,0; 89,1) A/H3N2 73,0 (67,1; 78,3) B/Vic 84,6 (79,6; 88,7)	

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'immunogénicité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
Langley, suite			Nombre de participants : VQAI : 301 Critères d'inclusion : santé stable, 6 à 35 mois	B/Yam 93,8 (90,2; 96,4) Séroprotection ($\geq 1:40$) A/H1N1 89,6 (85,2; 93,0) A/H3N2 74,5 (68,8; 79,7) B/Vic 88,0 (83,4; 91,7) B/Yam 96,5 (93,5; 98,4) FATMG A/H1N1 12,0 (10,5; 13,6) A/H3N2 10,9 (9,6; 12,4) B/Vic 14,6 (12,8; 16,6) B/Yam 24,9 (22,0; 28,3)	
Domachowske BJ, Pankov-Culot H, Bautista M <i>et al.</i> A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3–17 years. <i>J Infect Dis</i> 2013; 207:1878-1887. (NCT01196988)	Nom : Vaccin antigrippal quadrivalent (VQAI) Fabricant : GlaxoSmithKline Dose : 0,5 mL (sensibilisé : 1 dose; non sensibilisé : 2 doses données à 28 jours d'intervalle) Administration : IM Détails : virion fragmenté inactif, 15 µg A/H1N1/California/7/2009 A/H3N2/Victoria/210/2009 B/Vic/Brisbane/60/2008 B/Yam/Brisbane/3/2007 Saison : 2010-2011 Vaccin de comparaison : Vaccin antigrippal trivalent Nom : Fluarix Fabricant : GlaxoSmithKline Détails : même que ci-dessus, avec <u>soit</u> B/Vic, <u>soit</u> B/Yam	ECR, phase III, à double insu, multicentrique	Age : 3 à 17 ans, moyenne : 7,8 ans; Sexe (homme) : 51,8; Pays : République tchèque, France, Allemagne, Philippines et États-Unis Nombre de participants : VQAI : 915 VTAI : 1 823 B/Vic/ 912 B/Yam/ 911 Critères d'inclusion : enfants en santé, de 3 à 17 ans	Suivi : 28 jours (après la dernière dose) Séroconversion (VQAI vs VTAI-B/Vic vs VTAI-B/Yam) A/H1N1 91,4 (89,2; 93,3) vs 89,9 (87,6; 91,8) vs 91,6 (89,5; 93,5) A/H3N2 72,3 (69,0; 75,4) vs 70,7 (67,4; 73,8) vs 71,9 (68,6; 75,0) B/Vic 70,0 (66,7; 73,2) vs 68,5 (65,2; 71,6) vs 29,6 (26,5; 32,9)* B/Yam 72,5 (69,3; 75,6) vs 37,0 (33,7; 40,5)* vs 70,8 (67,5; 73,9) Séroprotection ($\geq 1:40$) A/H1N1 96,6 (95,1; 97,7) vs 96,9 (95,5; 98,0) vs 97,1 (95,7; 98,2) A/H3N2 98,0 (96,7; 98,8) vs 97,8 (96,5; 98,7) vs 96,5 (95,0; 97,7) B/Vic 97,3 (96,0; 98,3) vs 96,6 (95,1; 97,7) vs 79,8 (76,8; 82,5)* B/Yam 99,2 (98,4; 99,7) vs 94,4 (92,6; 95,9)* vs 99,6 (98,9; 99,9) FATMG A/H1N1 18,0 (16,6; 19,5) vs 17,4 (16,0; 18,8) vs 19,2 (17,7; 20,9) A/H3N2 7,9 (7,3; 8,6) vs 7,2 (6,7; 7,8) vs 7,5 (6,9; 8,1) B/Vic 7,9 (7,3; 8,6) vs 7,9 (7,2; 8,6) vs 2,7(2,5; 2,9)* B/Yam 7,4 (6,8; 8,0) vs 2,9 (2,7; 3,1*) vs 7,6(7,0; 8,3) Non-infériorité RTMG (limite supérieure IC pour RTMG) A/H1N1 1,15	Classement : I Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'immunogénicité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
Domanchowske, suite				A/H3N2 1,05 B/Vic 1,09 B/Yam 1,18 VQAI vs VTAI d'une autre lignée B (limite supérieure IC) B/Vic 2,36 B/Yam 2,63 Non-infériorité – Séroconversion (limite supérieure IC pour la séroconversion) A/H1N1 1,86 A/H3N2 2,86 B/Vic 2,98 B/Yam 2,65 VQAI vs VTAI d'une autre lignée B (limite inférieure IC) B/Vic 30,87 B/Yam 35,78	
		Sous-ensemble : ouvert (VQAI)	Âge : 6 à 35 mois, moyenne : 1,4 an Sexe (homme) : 57,4 N^{bre} de participants : 3 027 VQAI : 277 Critères d'inclusion : enfants en santé, de 6 à 35 mois	Séroconversion (augmentation d'un facteur de 4) <u>ouvert (VQAI UNIQUEMENT)</u> A/H1N1 78,0 (72,1; 83,2) A/H3N2 68,5 (62,1; 74,5) B/Vic 68,1 (61,7; 74,1) B/Yam 82,3 (76,8; 87,0) Séroprotection ($\geq 1:40$) A/H1N1 79,9 (74,2; 84,9) A/H3N2 72,2 (66,0; 77,9) B/Vic 71,4 (65,1; 77,1) B/Yam 90,6 (86,1; 94,0) FATMG A/H1N1 11,7 (10,2; 13,4) A/H3N2 10,4 (9,0; 11,9) B/Vic 9,7 (8,5; 11,2) B/Yam 12,9 (11,0; 15,3)	Classement : II-1 Qualité : Bonne
Greenberg DP, Robertson A, Landolfi VA <i>et al.</i> Safety and immunogenicity of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in children 6	Nom : Vaccin antigrippal quadrivalent Fabricant : Sanofi Pasteur Dose : 30 µg de HA/souche/mL (6 à 35 mois : 0,25 mL; 36 mois à 8 ans : 0,5 mL; sensibilisé : 1 dose, non sensibilisé : 2 doses)	ECR, phase III, à l'insu de l'observateur, multicentrique	Âge : 6 mois à 8 ans moyenne (ÉT) 4,1 (2) Sexe : 50,6 % d'hommes Pays : États-Unis Nombre de	Suivi : 28 jours (après la dernière dose) Séroconversion Non indiqué Séroprotection ($\geq 1:40$) A/H1N1 98,6 (98,1; 99,1) vs 98,6 (97,3; 99,4) vs 98,0 (96,5; 99,0) A/H3N2 99,7 (99,3; 99,9) vs 99,1 (98,0; 99,7) vs 99,5 (98,5; 99,9) B/Vic 78,6 (76,9; 80,3) vs 71,9 (68,1; 75,6) vs 33,7 (29,9; 37,7)*	Classement : I Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'immunogénicité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
months to 8 years of age. <i>Ped Infect Dis J.</i> 19 janv. 2014 (diffusion avant impression). <i>ClinicalTrials.gov.</i> (NCT01240746)	Administration : IM Détails : virion fragmenté inactif A/H1N1/California/7/09 A/H3N2/Victoria/210/09 B/Vic/Brisbane/60/08 B/Yam/Florida/04/06 Saison : Nov. 2010 à juin 2012 Autre vaccin : même que ci-dessus, avec <u>soit</u> B/Vic (VTAI homologué pour 2010-2011) ou B/Yam (VTAI expérimental)		participants : VQAI : 2 902 VTAI : B/Vic : 736 (Bris) B/Yam : 725 (FI) Critères d'inclusion : Globalement en santé	B/Yam 71,6 (69,7; 73,4) vs 29,1 (25,4; 33,0)* vs 69,6 (65,7; 73,2) FATMG Non indiqué Non-infériorité RTMG A/H1N1 1,03 (0,93; 1,14) A/H3N2 0,99 (0,91; 1,08) B/Vic 1,34 (1,20; 1,50) B/Yam 1,06 (0,94; 1,18) VQAI vs VTAI d'une autre lignée B (supérieur si limite inférieure IC > 1,50) B/Vic 4,42 (3,94; 4,97) B/Yam 3,79 (3,39; 4,23) Non-infériorité – Séroconversion A/H1N1 0,9 % (-0,9; 3,0) A/H3N2 3,8 (1,4; 6,3) B/Vic 10,7 (6,4; 15,1) B/Yam 2,0 (-2,2; 6,4) VQAI vs VTAI d'une autre lignée B (supérieur si limite inférieure IC > 10 %) B/Vic 51,8 % (47,9; 55,3) B/Yam 48,2 (44,3; 51,6)	
Jain VK, Rivera L, Zaman K <i>et al.</i> Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. <i>NEJM</i> 2013; 369(26):2481-2491. <i>ClinicalTrials.gov.</i> (NCT01218308)	Nom : Vaccin antigrippal quadrivalent GSK2282512A Fabricant : GlaxoSmithKline Dose : 15 µg; 0,5 mL (sensibilisé : 1 dose; non sensibilisé : 2 doses) Administration : IM Détails : à virion fragmenté inactif A/H1N1/California/7/09 A/H3N2/ Victoria/210/09 B/Vic/Brisbane/60/08 B/Yam/Florida/4/06 Saison : déc. 2010 à oct. 2011 Autre vaccin : Havrix (vaccin contre l'hépatite A); 0,5 mL/dose	ECR, phase III, à double insu, multicentrique	Âge : 3 à 8 ans; moyenne (ÉT) : 5,4 (1,65) Sexe : 51,7 % d'hommes Pays : Bangladesh, République dominicaine, Honduras, Liban, Panama, Philippines, Turquie et Thaïlande Milieu : Multicentrique Nombre de participants : Vaccin : 544 Hépatite A : 163	Suivi : 28 jours Séroconversion (VQAI vs Havrix) A/H1N1 95,8 vs 0,9 % A/H3N2 84,2 vs 1,7 B/Vic 93,0 vs 2,6 B/Yam 95,2 vs 0,9 Séroprotection (≥ 1:40) A/H1N1 98,7 vs 32,2 % A/H3N2 97,4 vs 51,6 B/Vic 96,9 vs 31,7 B/Yam 98,9 vs 38,5 FATMG A/H1N1 20,8 (19,0; 22,8) vs 1,0 (0,9; 1,2)* A/H3N2 10,9 (9,8; 12,1) vs 1,0 (0,9; 1,2)* B/Vic 17,5 (16,0; 19,1) vs 1,1 (1,0; 1,3)* B/Yam 22,3 (20,1; 24,8) vs 1,0 (1,0; 1,1)*	Classement : I Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'immunogénicité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
			Critères d'inclusion : Enfants en santé		
Vaccin antigrippal vivant atténué (VVAI) – Adultes					
MedImmune. A randomized, partially blind active controlled study to evaluate the immunogenicity of MEDI8662 in adults 18-49 years of age. <i>ClinicalTrials.gov</i> (NCT00952705) Dem. mise à jour : 9 déc. 2011	Nom : Q/LAIV-BFS (MEDI8662) Fabricant : MedImmune Dose : 0,2 mL (dose unique, 1 narine) Administration : vaporisation nasale Détails : adapté au froid, atténué A/H1N1/South Dakota/6/2007 A/H3N2/Uruguay/716/2007 B/Vic/Malaysia/2506/2004 B/Yam/Florida/4/2006 Saison : 2010-2011 Autre vaccin : FluMist Détails : VVAI trivalent; 0,2 mL; deux formulations – une avec B/Vic et une avec B/Yam	ECR, phase III, à double insu, multicentrique	Âge : 18 à 49 ans; moyenne (ÉT) : 33,9 (9,3) Sexe (% d'hommes) : 42,4 Pays : États-Unis Nombre de participants : VVAI quadrivalent : 1 169 VVAI trivalent : B/Vic : 288 B/Yam : 290 Critères d'inclusion : Adultes en santé	Suivi : 21 à 28 jours Séroconversion (VVAI quadrivalent vs VVAI trivalent – comparaisons avec les vaccins VVAI trivalents pour les souches A, mais uniquement avec la lignée B correspondante) A/H1N1 5,4 vs 6,5 % A/H3N2 4,7 vs 4,8 B/Vic 7,5 vs 10,3 B/Yam 8,2 vs 9,5 Séroprotection (≥ 1:32) A/H1N1 25,3 vs 22,5 % A/H3N2 25,8 vs 23,4 B/Vic 55,5 vs 52,7 B/Yam 78,7 vs 75,2 Non-infériorité, RTMG (VTAI + VQAI) A/H1N1 0,95 (0,87; 1,03) A/H3N2 0,93 (0,85; 1,00) B/Vic 0,97 (0,87; 1,10) B/Yam 0,90 (0,79; 1,02)	Classement : I Qualité : Bonne
Block LS, Yi T, Sheldon E <i>et al.</i> A randomized, double-blind noninferiority study of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in adults. <i>Vaccine</i> 2011; 29:9391-9397. (NCT00860067)	Nom : Vaccin antigrippal vivant atténué quadrivalent Fabricant : MedImmune Dose : 0,2 mL (dose unique) Administration : vaporisation nasale Détails : adapté au froid, atténué A/H1N1/South Dakota/6/2007 A/H3N2/Uruguay/716/2007 B/Vic/Malaysia/2506/2004 B/Yam/Florida/4/2006 Saison : 2009-2010 Autre vaccin : VVAI trivalent Nom : FluMist Détails : VVAI trivalent – un avec B/Vic et un avec B/Yam	ECR, phase III, à double insu, multicentrique	Âge : 18 à 49 ans; médiane : 32,0 Sexe (% d'hommes) : 44,8 Pays : États-Unis Milieux : 18 sites cliniques Nombre de participants : VVAI quadrivalent : 1 180 VVAI trivalent : B/Yam : 292 B/Vic : 297 Critères	Suivi : 1 mois Séroconversion (VVAI quadrivalent vs VVAI trivalent – comparaisons avec les vaccins VVAI trivalents pour les souches A, mais uniquement avec la lignée B correspondante) A/H1N1 5,2 vs 5,3 % A/H3N2 5,0 vs 4,2 B/Vic 12,3 vs 11,8 B/Yam 10,0 vs 10,3 Séroprotection (≥ 1:32) A/H1N1 16,0 vs 16,9 % A/H3N2 21,1 vs 22,6 B/Vic 74,6 vs 77,4 B/Yam 65,3 vs 64,3 RTMG A/H1N1 1,16 vs 1,14 A/H3N2 1,13 vs 1,12 B/Vic 1,37 vs 1,27	Classement : I Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'immunogénicité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
			d'inclusion : Adultes en santé	B/Yam 1,40 vs 1,35 Non-infériorité, RTMG (VTAI + VQAI) A/H1N1 1,09 (1,01; 1,18) A/H3N2 1,05 (0,96; 1,14) B/Vic 0,92 (0,82; 1,03) B/Yam 1,10 (0,97; 1,25)	
VVAI – Enfants					
Block LS, Falloon J, Hirschfield AJ et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2012; 31:745-751. (NCT01091246)	Nom : VVAI quadrivalent Fabricant : MedImmune Dose : 0,2 mL 2 à 8 ans : 2 doses 9 à 17 ans : 1 dose Administration : vaporisation nasale Détails : adapté au froid, atténué A/H1N1/South Dakota/6/2007 A/H3N2/Uruguay/716/2007 B/Vic/Malaysia/2506/2004 B/Yam/Florida/4/2006 Saison : 2010-2011 Autre vaccin : VVAI trivalent Nom : FluMist Détails : B/Yam OU B/Vic	ECR, phase III, à double insu, multicentrique	Âge : 2 à 17 ans; moyenne (ÉT) : 6,74 (3,8) Sexe (%) d'hommes : 49,2 Pays : États-Unis Nombre de participants : VVAI quadrivalent : 1 350 VVAI trivalent : B/Yam : 448 B/Vic : 450 Critères d'inclusion : Enfants en santé	Suivi : 28 jours (après la dernière dose) Séroconversion (VVAI quadrivalent vs VVAI trivalent – combiné sauf pour une souche non correspondante) A/H1N1 6,3 vs 8,2 A/H3N2 3,9 vs 3,6 B/Vic 39,1 vs 38,4 vs 17,2 B/Yam 43,4 vs 44,9 vs 14,2 Séroprotection (≥ 1:32) A/H1N1 43,1 vs 43,8 A/H3N2 55,7 vs 55,4 B/Vic 65,5 vs 66,6 B/Yam 76,5 vs 81,6 Non-infériorité, RTMG (VTAI + VQAI) A/H1N1 1,07 (0,98; 1,16) A/H3N2 1,04 (0,94; 1,14) B/Vic 1,05 (0,93; 1,18) B/Yam 1,21 (1,07; 1,37)	Classement : I Qualité : Bonne

ANNEXE G : RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES LIÉES À L'INNOCUITÉ DES VACCINS ANTIGRIPPAUX QUADRIVALENTS

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'innocuité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
Vaccins antigrippaux inactivés – Adultes					
Beran J, Peeters M, Dewe W <i>et al.</i> Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, controlled trial in adults. <i>BMC Infect Dis</i> 2013; 13:224-234. (NCT00714285)	Nom : Vaccin antigrippal quadrivalent (VQAI) Fabricant : GlaxoSmithKline Dose : 0,5 mL Administration : IM Détails : virion fragmenté inactif, 15 µg : A/H1N1/Solomon Islands/03/2006 A/H3N2/Wisconsin/67/2005 B/Vic/Malaysia/2506/2004 B/Yam/Jiangsu/10/2003 Saison : 2007-2008 Autre vaccin : Vaccin antigrippal trivalent (VTAI) Fabricant : GlaxoSmithKline Détails : à l'exclusion de B/Yam	ECR, phase I/II, centre unique, simple insu	Âge : 18 à 59 ans moyenne (ÉT) 37,6 (12,3) Sexe (% d'hommes) : 40 Pays : République tchèque Nombre de participants pour des vaccins sans adjuvant : VQAI : 104 VTAI : 105	Suivi : 7 jours : effets indésirables sollicités – actif 21 jours : effets indésirables et effets indésirables graves non sollicités – passif 6 mois : possibles maladies d'origine immunologique – passif Réactogénicité VQAI vs VTAI Douleur 72,4 (62,8; 80,7) vs 49,5 (39,6; 59,5)* Rougeur 2,9 (0,6; 8,1) vs 1,0 (0; 5,2) Enflure 2,9 (0,6; 8,1) vs 1,9 (0,2; 6,7) Fièvre (> 37 °C) 1,0 (0; 5,2) vs 1,0 (0; 5,2) Fatigue 30,5 (21,9; 40,2) vs 31,4 (22,7; 41,2) Nausées 7,6 (3,3; 14,5) vs 7,6 (3,3; 14,5) Frissons 3,8 (1,0; 9,5) vs 3,8 (1,0; 9,5) Myalgie 16,2 (9,7; 24,7) vs 3,8 (1,0; 9,5)* Céphalée 22,9 (15,2; 32,1) vs 21,9 (14,4; 31,0) Arthralgie 5,7 (2,1; 12,0) vs 10,5 (5,3; 18,0) Tout symptôme 79,0 (70,0; 86,4) vs 67,6 (57,8; 76,4)* Effets indésirables graves Aucun effet indésirable grave lié au vaccin	Classement : I Qualité : Bonne
	Nom : Vaccin antigrippal quadrivalent à faible dose (LD VQAI-AS) Fabricant : GlaxoSmithKline Dose : 0,5 mL Administration : IM Détails : virion fragmenté inactif, 5 µg de HA/souche avec 62,5 µL de AS03 A/H1N1/Solomon Islands/03/2006 A/H3N2/Wisconsin/67/2005 B/Vic/Malaysia/2506/2004		Nombre de participants dans les groupes recevant des vaccins avec adjuvant : LD VQAI-AS : 104 LD VTAI-AS : 104 Critères d'inclusion : Adultes en santé	Réactogénicité – VQAI-AS vs VTAI-AS Douleur 76,0 (66,6; 83,8) vs 70,5 (60,8; 79,0) Rougeur 5,8 (2,1; 12,1) vs 4,8 (1,6; 10,8) Enflure 3,8 (1,1; 9,6) vs 6,7 (2,7; 13,3) Fièvre (> 37 °C) 2,9 (0,6; 8,2) vs 1,9 (0,2; 6,7) Fatigue 45,2 (35,4; 55,3) vs 34,3 (25,3; 44,2) Nausées 9,6 (4,7; 17,0) vs 7,6 (3,3; 14,5) Tremblements/frissons 9,6 (4,7; 17,0) vs 8,6 (4,0;	

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'innocuité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
	B/Yam/Jiangsu/10/2003 Saison : 2007-2008 Vaccin de comparaison : LD VTAI-AS03 Fabricant : GlaxoSmithKline Détails : à l'exclusion de B/Yam			15,6) Myalgie 38,5 (29,1; 48,5) vs 31,4 (22,7; 41,2) Céphalée 31,7 (22,9; 41,6) vs 24,8 (16,9; 34,1) Arthralgie 24,0 (16,2; 33,4) vs 12,4 (6,8; 20,2)* Tout symptôme 86,5 (78,4; 92,4) vs 77,1 (67,9; 84,8)* Effets indésirables graves VTAI – 1 effet (hémorragie après amygdalectomie) – non lié	
GSK. Immunogenicity, reactogenicity and safety of GSK Biologicals' quadrivalent influenza vaccine FLU Q-QIV (GSK2282512A) when administered intramuscularly to adults 18 years of age and older. <i>ClinicalTrials.gov</i> (NCT01196975) Dernière mise à jour : 21 novembre 2012	Nom : GSK2282512A Fabricant : GlaxoSmithKline Dose : 1 dose, 0,5 mL Administration : IM Détails : virion fragmenté inactif, 15 mcg A/H1N1/California/7/2009 A/H3N2/Victoria/210/2009 B/Vic/Brisbane/60/2008 B/Yam/Florida/4/2006 Saison : 2010-2011 Autre vaccin : VTAI Nom : FluLaval Fabricant : GlaxoSmithKline Détails : VTAI-B/Vic -OU- VTAI-B/Yam	ECR, phase III, à double insu, multi-centrique	Âge : 18 ans et plus moyenne (ÉT) 50,1 (19,3) Sexe : 38,7 % d'hommes Pays : États-Unis, Canada et Mexique Nombre de participants : VQAI : 1 246 18 à 64 ans : 849 65 ans et plus : 397 VTAI : B/Vic/ 204 (136 + 68) B/Yam/ 211 (144 + 68) Critères d'inclusion : Adultes en santé	Suivi : 3 jours (symptômes sollicités); 28 jours (effets indésirables et effets indésirables graves non sollicités) Réactogénicité (VQAI vs VTAI combinés) Douleur 59,5 vs 42,9* Rougeur 1,7 vs 0 Enflure 0 vs 0 Fièvre (> 37 °C) 1,5 vs 0 Malaise 21,5 vs 19,3 Tremblements/frissons 8,8 vs 6,8 Myalgie 0,8 vs 0,9 Céphalée 21,5 vs 21,2 Arthralgie 7,0 vs 7,5 Effets indésirables graves Aucun déclaré	Classement : I Qualité : Bonne
Kieninger D, Sheldon E, Lin WY <i>et al.</i> Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent	Nom : FLU Q-QIV Fabricant : GlaxoSmithKline Dose : 0,5 mL (15 µg/antigène) Administration : IM Détails : virion fragmenté inactif A/H1N1/California/7/2009 A/H3N2/Victoria/210/2009 B/Vic/Brisbane/60/2008 B/Yam/Florida/4/2006 Saison : 2010-2011	ECR, phase III, partiellement à l'insu, multi-centrique	Âge : 18 à 92 ans Médiane : 64 ans Sexe : 43,4 % d'hommes Pays : Allemagne, Espagne, Corée, Taiwan et États-Unis Nombre de participants VQAI : 2 971 VTAI :	Suivi : 7 jours (effets sollicités) – actif 21 jours (EI) – passif 180 jours (EIG) – passif Réactogénicité (VQAI vs VTAI-B/Vic vs VTAI-B/Yam) Au moins un effet : 12,5 vs 13,7 vs 15,1 Au moins un effet de catégorie 3 : 1,3 vs 0,7 vs 0,3 Effets indésirables : au jour 20 : 6,4 vs 5,9 vs 7,7 au jour 180 : 13,5 vs 22,5 vs 23,4	Classement : I Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'innocuité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged ≥18 years. <i>BMC Infect Dis</i> , 13:343. (NCT01204671)	Autre vaccin : VTAI Nom : Fluarix pour 2008-2009 Fabricant : GlaxoSmithKline Détails : B/Vic ou B/Yam		B/Vic/ 991 B/Yam/ 594 Critères d'inclusion : Adultes en santé	Effets indésirables graves : 21 jours : 0,5 vs 0,6 vs 0,2 180 jours : 2,3 vs 2,6 vs 0,1 180 jours : 9 vs 3 vs 0 effets à issue mortelle – non liés au vaccin	
Greenberg PD, Robertson AC, Noss JM <i>et al.</i> Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. <i>Vaccine</i> 2013; 31:770-776. (NCT00988143)	Nom : Vaccin antigrippal quadrivalent (VQI) Dose : 0,5 mL Administration : IM Détails : virion fragmenté inactif, 15 µg A/H1N1/Brisbane/59/2007 A/H3N2/Uruguay/716 /2007 B/Vic/Brisbane/60/2008 B/Yam/Florida/04/2006 Saison : 2009-2010 Autre vaccin : Trivalent inactivé; Détails : B/Vic (VTAI 2009-2010) ou B/Yam (VTAI 2008-2009)	ECR, phase II, ouverte, multi-centrique	Age : 18 à 89 ans; moyenne (ÉT) : 55,5 (17,7) Sexe (homme) : 33 Pays : États-Unis Nombre de participants : VQAI : 189 VTAI : B/Vic : 187 B/Yam : 188 Critères d'inclusion : Adultes en santé	Suivi : 28 jours, actif Réactogénicité (VQAI vs VTAI-B/Vic vs VTAI-B/Yam) Douleur 47,4 vs 52,1 vs 43,2 Rougeur 1,1 vs 1,6 vs 1,6 Enflure 0,5 vs 3,2 vs 1,1 Fièvre (> 37 °C) 0 vs 0,5 vs 0,5 Fatigue 10,5 vs 14,7 vs 12,1 Tremblements/frissons 2,6 vs 5,3 vs 3,2 Myalgie 23,7 vs 25,3 vs 16,8 Céphalée 15,8 vs 18,4 vs 18,0 Effets indésirables non sollicités Tout symptôme 17,4 vs 23,7 vs 24,2 Effets indésirables graves Deux effets : 1 VQAI – vertige paroxystique positionnel bénin et douleur thoracique non précisée 12 jours après la vaccination – non lié 1 VTAI – hémorragie gastro-intestinale non précisée 26 jours après la vaccination – non liée au vaccin étudié	Classement : I Qualité : Bonne
GSK. A Phase IIIA Study of immunogenicity and safety of GSK Biologicals' quadrivalent split virion influenza vaccine FLU-Q-QIV in adults aged 18 years and older. <i>Clinical Trials.gov</i> (NCT01440387) Dernière mise à	Nom : Flulaval Quadrivalent Fabricant : GSK Dose : 0,5 mL, IM Détails : 15 µg/souche A/H1N1/California/07/2009 A/H3N2/Victoria/210/2009 B/Vic/Brisbane/60/2008 B/Yam/Florida/4/2006 Saison : Non indiqué Autres vaccins : NA	Essai d'efficacité ouvert de phase IIIA	Age : 18 à 60 ans; moyenne (ÉT) 40,9 (13,3) Sexe : 39 % d'hommes Pays : États-Unis N^{bre} de participants : 56	Suivi : 21 jours (effets sollicités); puis passif Réactogénicité Fièvre 0 Malaise 17,8 Myalgie 37,5 Arthralgie 12,5 Céphalée 19,6 Douleur 73,2 Rougeur 1,8 Enflure 1,8 Effets indésirables 6 (Infections des voies respiratoires supérieures) Effets indésirables graves : 0	Classement : II Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'innocuité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
jour : 5 septembre 2013)			Âge : Plus de 60 ans moyenne (ÉT) 68,6 (4,7) (5,6) Sexe : 46 % d'hommes Pays : États-Unis N^{bre} de participants : 56	Réactogénicité Fièvre 0 Malaise 8,9 Myalgie 10,7 Arthralgie 5,4 Céphalée 8,9 Douleur 33,9 Rougeur 0 Enflure 3,6 Effets indésirables 3 (Infections des voies respiratoires supérieures) Effets indésirables graves : 0	
Sanofi Pasteur. Safety and immunogenicity trial among adults administered quadrivalent influenza vaccine. <i>Clinical Trials.gov</i> (NCT01218646) Dernière mise à jour : 13 septembre 2013	Nom : Fluzone Quadrivalent VQAI Fabricant : Sanofi Pasteur Dose : 0,5 mL, IM Détails : 15 µg/souche A/H1N1/California/07/2009 A/H3N2/Perth/16/2008 B/Vic/Brisbane/60/2008 B/Yam/Florida/4/2006 Saison : 2010-2011 Autre vaccin : VTAI Nom : Fluzone et expérimental Fabricant : Sanofi Pasteur Détails : FluZone pour 2010-2011 (souches A ci-dessus et B/Vic); expérimental avec souches A ci-dessus et B/Yam	ECR, phase III, à double insu, multi-centrique	Âge : 65 ans et plus moyenne (ÉT) 72,6 (5,6) Sexe : 45 % d'hommes Pays : États-Unis Nombre de participants : VQAI : 220 VTAI : Fluzone-B/Vic/ 219 B/Yam/ 225	Suivi : 21 jours (effets sollicités); puis passif Réactogénicité (VQAI vs VTAI-B/Vic vs VTAI-B/Yam) Fièvre 1,3 vs 0 vs 0,8 Malaise 10,6 vs 6,2 vs 11,6 Myalgie 18,2 vs 18,2 vs 14,2 Douleur 32,6 vs 28,6 vs 23,1 Érythème 2,7 vs 1,3 vs 1,3 Enflure 1,8 vs 1,3 vs 0 Céphalée 13,3 vs 11,6 vs 11,6 Effets indésirables graves : VTAI-B/Vic : 2 (décollement de la rétine 16 jours après la vaccination et une cellulite orbitaire secondaire après une morsure de chat 9 jours après la vaccination) VTAI-B/Yam : 1 (mélanome malin diagnostiqué 7 jours après la vaccination) VQAI – aucun Aucun n'était lié au vaccin étudié (A. Chit) Lien non consigné (base de données clinicaltrials.gov)	
	Nom : Fluzone 2010-2011 (VTAI) Fabricant : Sanofi Pasteur Dose : 0,5 mL, IM Détails : 15 µg/souche A/H1N1/California/07/2009 A/H3N2/Perth/16/2008	Ouverte	Âge : 18 à 64 ans moyenne (ÉT) 46 (11,6) Sexe : 58 % d'hommes Pays : États-Unis Nombre de participants : VTAI – B/Vic 64	Suivi : 21 jours (effets sollicités); puis passif Réactogénicité Douleur 48,4 Érythème 4,7 Enflure 7,8 Fièvre 3,1 Céphalée 25,0	

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'innocuité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
	B/Vic/Brisbane/60/2008 Saison : 2010-2011			Malaise 25,0 Myalgie 34,4 Effets indésirables graves : VTAI-B/Vic/ 0	
Pépin S, Donazzolo Y, Jambrecina <i>et al.</i> Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. <i>Vaccine</i> 2013, 31(47): 5572-5578. Eudra Clinical Trials (2011-001976-21)	Nom : Fluzone quadrivalent Fabricant : Sanofi Pasteur Dose : 0,5 mL, IM Détails : inactif, 15 µg par souche A/H1N1/California/07/2009 A/H3N2/Victoria/210/2009 B/Vic/Brisbane/60/2008 B/Yam/Florida/4/2006 Saison : 2010-2011 Autre vaccin : VTAI Nom : Vaxigrip (2010-2011) Fabricant : Sanofi Pasteur Détails : comme ci-dessus moins B/Yam VTAI expérimental, Sanofi Pasteur, souches A ci-dessus et B/Yam/Florida/4/2006	ECR, phase III, à double insu, multi-centrique	Âge : 18 à 60 ans et plus de 60 ans Sexe : 45 % d'hommes Pays : France et Allemagne Nombre de participants : VQAI : 1 112 18 à 60 ans : 556 Plus de 60 ans : 556 VTAI Vaxigrip : 226 18 à 60 ans : 113 Plus de 60 ans : 113 Expérimental : 223 18 à 60 ans : 110 Plus de 60 ans : 113	Suivi : 7 jours (sollicités) – actif 21 jours (non sollicités) – passif 180 jours (EIG) – passif Réactogénicité – VQAI vs groupes VTAI Nasopharyngite 1,1 vs 0,9 Prurit 1,3 vs 1,1 Systémique 38,1 (35,3; 41,0) vs 42,8 (38,1; 47,5) Non sollicité 21,2 (18,9; 23,8) vs 20,3 (16,6; 24,3) Effets indésirables graves EIG 2,3 (1,5; 3,4) vs 1,8 (0,8; 3,5) VQAI – 2 décès (arrêt cardiaque, cancer du sein) – non liés	Classement : I Qualité : Bonne
VAI : Enfants					
Langley J, Martinez CA, Chatterjee A <i>et al.</i> Immunogenicity and Safety of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Candidate: A Phase III Randomized Controlled Trial in Children. <i>J Infect Dis</i> 2013; 208:544-553. (NCT01198756)	Nom : Vaccin antigrippal quadrivalent (VQAI) Fabricant : GlaxoSmithKline Dose : 0,5 mL Administration : IM Détails : virion fragmenté inactif, 15 µg A/H1N1/Brisbane/59/2007 A/H3N2/Uruguay/716/2007 B/Vic/Brisbane/60/2008 B/Yam/Florida/04/2006 Saison : 2009-2010 Vaccin de comparaison : VTAI Fabricant : GlaxoSmithKline Détails : B/Vic ou B/Yam	ECR, phase III, à double insu, multi-centrique	Âge : 3 à 17 ans moyenne (ÉT) : 8,9 (4,2) Sexe : 51,5 % d'hommes Pays : Canada, États-Unis, Mexique, Espagne et Taiwan Nombre de participants VQAI : 932 VTAI : B/Vic/ 929 B/Yam/ 932 Critères d'inclusion : Santé stable	Suivi : 28 jours – EI non sollicités – passif 180 jours – EIG, EIM et possibles maladies d'origine immunologique – passif Effets indésirables Au moins un effet : (VQAI vs VTAI-B/Vic vs VTAI-B/Yam) 30,4 % vs 31,3 % vs 29,5 % Effets indésirables graves VQAI – 3 (0,3 %) enfants (4 effets) – 2 effets (crise généralisée et poussée fébrile) – liés VTAI-B/Vic – 6 (0,6 %) enfants (12 effets) – non liés VTAI-B/Yam – 5 (0,5 %) enfants (9 effets) – non liés	Classement : I Qualité : Bonne
		Sous-ensemble : ouvert	Âge : 6 à 35 mois moyenne (ÉT) : 21 (8,7) Sexe : 52,5 % d'hommes	Effets indésirables Au moins un effet : 53,3 % Effets indésirables graves	

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'innocuité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
		VQAI unique-ment	Nombre : 301	7 (2,3 %) enfants de l'essai ouvert (10 effets); 2 effets liés (œdème de Quincke et conjonctivite aiguë)	
Domachowske BJ, Pankov-Culot H, Bautista M <i>et al.</i> A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3–17 years. <i>J Infect Dis</i> 2013; 207:1878-1887 (NCT01196988)	Nom : Vaccin antigrippal quadrivalent (VQAI) Fabricant : GlaxoSmithKline Dose : 0,5 mL Administration : IM Détails : virion fragmenté inactif, 15 µg A/H1N1/California/7/2009 A/H3N2/ Victoria/210/2009 B/Vic/Brisbane/60/2008 B/Yam/Brisbane/3/2007 Saison : 2010-2011 Autre vaccin : VTAI Nom : Fluarix Fabricant : GlaxoSmithKline Détails : B/Vic ou B/Yam	ECR, phase III, à double insu, multi-centrique	Âge : 3 à 17 ans moyenne : 7,8 ans Sexe (homme) : 51,8; Pays : République tchèque, France, Allemagne, Philippines et États-Unis Nombre : VQAI : 915; VTAI : B/Vic/912; B/Yam/911 Critères d'inclusion : enfants en santé, de 3 à 17 ans	Suivi : 28 jours (EI non sollicités) 6 mois (EIG) Effets indésirables : (VQAI vs VTAI-B/Vic vs VTAI-B/Yam) 31,0 vs 33,4 vs 33,8 Plus courant – nasopharyngite 5,4 vs 6,6 vs 7,0 Effets indésirables graves Aucun effet indésirable grave lié au vaccin	Classement : I Qualité : Bonne
		Sous-ensemble : ouvert	Âge : 6 à 35 mois, moyenne : 1,4 an Sexe (homme) : 57,4 Nombre de participants Fluarix : 277 Critères d'inclusion : Enfants en santé âgés de 6 à 35 mois	Réactogénicité , suivi actif de 7 jours 6 à 35 mois (Dose 1 vs Dose 2) Douleur 33,9 vs 27 Rougeur 30,3 vs 27 Enflure 15,9 vs 15 Somnolence 23,8 vs 18 Irritabilité 28,5 vs 30 Perte d'appétit 20,2 vs 20 Fièvre 17,0 vs 20 Effets indésirables graves 9 (3,2 %) enfants (18 effets) – non liés au vaccin	
Greenberg DP, Robertson A, Landolfi VA <i>et al.</i> Safety and immunogenicity of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in	Nom : Vaccin antigrippal quadrivalent Fabricant : Sanofi Pasteur Dose : 30 µg de HA/souche/mL (6 à 35 mois : 0,25 mL; 36 mois et plus : 0,5 mL; sensibilisé : 1 dose, non sensibilisé : 2 doses) Administration : IM	ECR, phase III, à l'insu de l'observateur, multi-centrique	Âge : 6 mois à 8 ans moyenne (ÉT) 4,1 (2) Sexe : 50,6 % d'hommes Pays : États-Unis Nombre de participants VQAI : 2 902	Suivi : suivi actif de 7 jours 28 jours non sollicités EIG 6 mois Réactogénicité VQAI vs VTAI Fièvre ≥ 38,0 °C : 5,1 vs 3,1 % Fièvre ≥ 39,0 °C : 1,2 vs 0,3 % Effets indésirables :	Classement : I Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'innocuité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
children 6 months to 8 years of age. <i>Ped Infect Dis J.</i> 19 jan. 2014; diffusion avant impression. <i>ClinicalTrials.gov.</i> (NCT01240746)	Détails : à virion fragmenté inactif, A/H1N1/California/7/09 A/H3N2/Victoria/210/09 B/Vic/Brisbane/60/08 B/Yam/Florida/04/06 Saison : Nov. 2010 à juin 2012 Autre vaccin : même que ci-dessus, avec <u>soit</u> B/Vic (VTAI homologué pour 2010-2011) ou B/Yam (VTAI expérimental)		VTAI : B/Vic : 736 (Bris) B/Yam : 725 (Fl) Critères d'inclusion : Globalement en santé	VQAI : 1 effet : 1 (diphtérie laryngienne 3 jours après la vaccination) – lié VTAI : 3 effets : 2 (1 poussée fébrile 8 heures après la 2 ^e dose et 1 poussée fébrile 1 jour après la première dose) – lié et 1 (noyade) non lié (détails de A. Chit) Type de vaccin non indiqué : 11 autres poussées fébriles signalées, mais non liées au vaccin	
Jain VK, Rivera L, Zaman K <i>et al.</i> Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. <i>NEJM</i> 2013; 369(26):2481-2491. <i>ClinicalTrials.gov.</i> (NCT01218308)	Nom : Vaccin antigrippal quadrivalent GSK2282512A Fabricant : GlaxoSmithKline Dose : 15 µg, 0,5 mL (sensibilisé : 1 dose; non sensibilisé : 2 doses) Administration : IM Détails : à virion fragmenté inactif, A/H1N1/California/7/09 A/H3N2/Victoria/210/09 B/Vic/Brisbane/60/08 B/Yam/Florida/4/06 Saison : déc. 010 à oct. 2011 Autre vaccin : Havrix (vaccin contre l'hépatite A), 0,5 mL/dose	ECR, phase III, à double insu, multicentrique	Age : 3 à 8 ans; moyenne (ÉT) : 5,4 (1,65) Sexe : 51,7 % d'hommes Pays : Bangladesh, République dominicaine, Honduras, Liban, Panama, Philippines, Turquie et Thaïlande Milieu : Multicentrique Nombre de participants Vaccin : 2 584 3 à 5 ans : 917 5 à 8 ans : 1 667 Hépatite A : 2 584 3 à 5 ans : 910 5 à 8 ans : 1 674 Critères d'inclusion : Enfants en santé	Suivi : 7 jours (sollicités) – passif, 28 jours, passif Réactogénicité VQAI vs Havrix 3 à 8 ans Douleur 47,7 vs 34,8* Rougeur 0,7 vs 0,2 Enflure 1,8 vs 0,4 3 à 5 ans Fièvre 10,5 vs 9,9 Somnolence 11,1 vs 10,4 Irritabilité 11,3 vs 10,2 Perte d'appétit 13,2 vs 13,4 5 à 8 ans Fièvre (> 38 °C) 5,6 vs 5,6 Fatigue 11,4 vs 8,8 Tremblements/frissons 3,8 vs 3,6 Myalgie 15,6 vs 11,7 Céphalée 14,7 vs 13,1 Arthralgie 8,7 vs 5,6 Malaise gastro-intestinal 8,1 vs 8,8 Effets indésirables VQAI – 36 effets (1,4 %) – 1 (bronchite grave) lié Havrix – 24 effets (0,9 %) – 0 lié	Classement : I Qualité : Bonne
Vaccin antigrippal vivant atténué (VVAI)					
MedImmune. A randomized, partially blind active controlled study to evaluate the immunogenicity of MEDI8662 in adults	Nom : Q/LAIV-BFS (MEDI8662) Fabricant : MedImmune Dose : 0,2 mL (dose unique) Administration : vaporisation nasale Détails : adapté au froid, atténué	ECR, phase III, à double insu, multicentrique	Age : 18 à 49 ans; moyenne (ÉT) : 33,9 (9,3) Sexe (% d'hommes) : 42,4 Pays : États-Unis Milieu : Multicentrique	Suivi : 14 jours (sollicités) – actif 28 jours (non sollicités) – actif 180 jours (EIG et nouvelle apparition de maladies chroniques) – passif Réactogénicité (VVAI quadrivalent vs VVAI trivalent) Mal de gorge : 7,3 vs 15,0 Fièvre (> 37 °C) 1,6 vs 2,0	Classement : I Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'innocuité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
18-49 years of age. <i>ClinicalTrials.gov</i> (NCT00952705) Dernière mise à jour : 9 décembre 2011	A/H1N1/South Dakota/6/2007 A/H3N2/Uruguay/716/2007 B/Vic/Malaysia/2506/2004 B/Yam/Florida/4/2006 Saison : 2010-2011 Autre vaccin : VVAI trivalent Nom : FluMist Détails : B/Vic ou B/Yam		Nombre de participants VVAI quadrivalent : 1 202 VVAI trivalent : B/Vic/ 298 B/Yam/ 300 Critères d'inclusion : Adultes en santé	Fatigue 16,2 vs 17,5 Toux 9,6 vs 7,9 Écoulement nasal 31,3 vs 37,6 Myalgie 8,4 vs 11,1 Céphalée 23,8 vs 24,4 Baisse de l'appétit 5,3 vs 5,7 Tout symptôme 50,6 vs 54,3 Effets indésirables graves 180 jours : 1,3 % vs 0,3 % (lien avec le vaccin non indiqué dans la base de données clinicaltrials.gov)	
Block LS, Yi T, Sheldon E <i>et al.</i> A randomized, double-blind noninferiority study of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in adults. <i>Vaccine</i> 2011; 29:9391-9397. (NCT00860067)	Nom VVAI quadrivalent Fabricant : MedImmune Dose : 0,2 mL Administration : vaporisation nasale Détails : adapté au froid, atténué A/H1N1/South Dakota/6/2007 A/H3N2/Uruguay/716/2007, B/Vic/Malaysia/2506/2004) B/Yam/Florida/4/2006 Saison : 2009-2010 Vaccin de comparaison : VVAI trivalent Nom : FluMist Fabricant : MedImmune Détails : B/Yam OU B/Vic	ECR, à double insu, contrôle par un agent actif, multi-centrique	Age : 18 à 49 ans; médiane : 32,0 Sexe (% d'hommes) : 44,8 Pays : États-Unis Milieux : 18 sites cliniques N ^{bre} de participants : 1 800 Vaccin : 1 200 Placebo : 927 (VVAI trivalent-B/Yam/ 299; VVAI trivalent-B/Vic/ 301) Critères d'inclusion : Adultes en santé	Suivi : 14 jours (symptômes sollicités) – actif 28 jours (EI non sollicités) – passif 180 jours (EIG et nouvelle apparition de maladies chroniques) – passif Réactogénicité (VVAI quadrivalent vs VVAI trivalent) Mal de gorge 19,0 vs 19,8 Fièvre (> 37 °C) 1,3 vs 1,5 Fatigue 17,6 vs 17,8 Toux 13,6 vs 12,6 Écoulement nasal 43,6 vs 39,5 Myalgie 10,1 vs 9,9 Céphalée 28,2 vs 27,5 Baisse de l'appétit 6,4 vs 5,4 Tout symptôme 59,6 vs 60,0 Effets indésirables graves VVAI : 5 indiqués; 1 (bronchospasme) – lié	Classement : I Qualité : Bonne
VVAI – Enfants					
Block LS, Falloon J, Hirschfield AJ <i>et al.</i> Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2012; 31:745-751. (NCT01091246) *Certaines données récupérées du site	Nom VVAI quadrivalent Fabricant : MedImmune Dose : 0,2 mL; 9 à 17 ans : 1 dose; 2 à 8 ans : 2 doses Administration : vaporisation nasale Détails : adapté au froid, sensible à la température, atténué A/H1N1/South Dakota/6/2007 A/H3N2/Uruguay/716/2007 B/Vic/Malaysia/2506/2004 B/Yam/Florida/4/2006	ECR, phase III, à double insu	Age : 2 à 17 ans; moyenne (ÉT) : 6,74 (3,8) Sexe (% d'hommes) : 49,2 Pays : États-Unis Milieu : Multicentrique N ^{bre} de participants : 2 312 Vaccin : 1 385 VVAI trivalent : 927 VVAI trivalent-B/Yam :	Suivi : 14 jours (symptômes sollicités) – actif 28 jours (EI non sollicités) – passif 180 jours (EIG et nouvelle apparition de maladies chroniques) – passif Réactogénicité (VVAI quadrivalent vs VVAI trivalent) **Se limite aux 2 à 8 ans, après la dose 1 uniquement** Mal de gorge 7,2 vs 6,5 Fièvre (> 37,9 °C) 5,1 vs 3,1* Fatigue 8,5 vs 7,8 Toux 15,2 vs 15,5 Écoulement nasal 31,6 vs 28,1 Myalgie 3,7 vs 3,9	Classement : I Qualité : Bonne

Étude	Vaccin	Plan d'étude	Participants	Sommaire des conclusions relatives à l'innocuité (IC de 95 %) *Différence significative	Qualité des données
clinicaltrials.gov	Saison : 2010-2011 Vaccin de comparaison : VVAI trivalent Nom : FluMist Fabricant : MedImmune Détails : B/Yam OU B/Vic		464 VVAI trivalent-B/Vic : 463 Critères d'inclusion : Enfants en santé	Céphalée 8,4 vs 8,9 Baisse de l'appétit 5,3 vs 5,9 Tout symptôme 44,9 vs 43,3 Réactogénicité (VVAI quadrivalent vs VVAI trivalent et après la dose 1 vs après la dose 2) Fièvre (> 37,9 °C) 5,7 vs 3,9 et 2,7 vs 4,2 Écoulement nasal/nez bouché 32,3 vs 32,0 et 20,9 vs 19,5 Mal de gorge 9,2 vs 10,3 et 4,1 vs 4,6 Toux 15,8 vs 16,8 et 12,7 vs 11,7 Céphalée 12,5 vs 12,2 et 5,4 vs 5,5 Myalgie 4,4 vs 4,6 et 1,2 vs 0,9 Fatigue 9,8 vs 9,9 et 5,9 vs 5,3 Baisse de l'appétit 5,5 vs 6,6 et 3,7 vs 3,3 Effets indésirables graves Aucun effet indésirable grave lié au vaccin Nouvelle apparition de maladies chroniques 1,4 % vs 0,8 %	

Références :

- (1) Center for Biologics Evaluation and Research. 2007. Guidance for industry: clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines. 2013. Accès : <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm091990.pdf>
- (2) Committee for Proprietary Medicinal Products. 1997. *Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines* (CPMP/BWP/214/96). Londres (R.-U.) : The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Accès : WWW.EUDRA.ORG/EMEA.HTML

IX. REMERCIEMENTS

†**Membres du CCNI** : D^r I. Gemmill (président), D^{re} S. Deeks, D^{re} B. Henry, D^{re} D. Kumar, D^{re} C. Quach-Thanh, D^{re} M. Salvadori, D^r B. Seifert, D^{re} N. Sicard, D^{re} W. Vaudry, D^r R. Warrington.

Anciens membres du CCNI : D^{re} N. Crowcroft, D^{re} B. Warshawsky (présidente).

Représentants chargés de la liaison : D^{re} J. Blake (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), D^r J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), D^{re} J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), D^r M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D^{re} A. Mawle (Centres for Disease Control and Prevention, É.-U.), D^{re} D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), D^{re} A. Pham-Huy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), M^{me} E. Sartison (Comité canadien d'immunisation).

Anciens représentants chargés de la liaison : D^r A. Corriveau (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D^{re} A. Opavsky (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada), D^{re} S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada).

Représentants d'office : D^{re} G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), D^r (LCol) P. Eagan (Ministère de la Défense nationale et les Forces armées canadiennes), D^r D. Garcia (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada), D^{re} B. Law (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], Agence de la santé publique du Canada [ASPC]), D^{re} E. Taylor (Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada), D^r T. Wong (CIMRI, ASPC), M^{me} M. St-Laurent (CIMRI, ASPC), M^{me} G. Charos (CIMRI, ASPC).

Anciens représentants d'office : D^{re} M. Carew (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada), D^{re} A. Klein (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), D^{re} B. Raymond (CIMRI, ASPC/Comité canadien d'immunisation).

†**Le présent examen documentaire a été rédigée par** : M^{me} L. Coleman, M^{me} L. Cochrane, M^{me} L. Colas, et approuvée par le CCNI.

Le CCNI tient à souligner la contribution de : D^r O. Baclic, D^{re} B. Cholin, D^{re} S. Desai, D^r S. Halperin, D^{re} J. Langley, D^{re} A. McGeer et D^r P. Van Buynder.